

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/JP05/010184

International filing date: 02 June 2005 (02.06.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-166486  
Filing date: 04 June 2004 (04.06.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 July 2005 (14.07.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2004年 6月 4日

出願番号  
Application Number: 特願 2004-166486

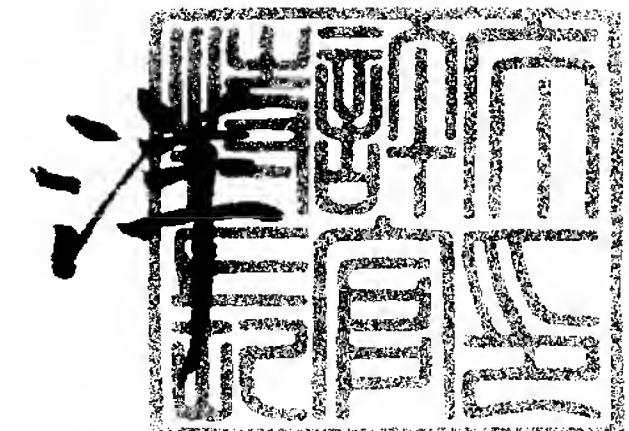
パリ条約による外国への出願に用いる優先権の主張の基礎となる出願の国コードと出願番号  
The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is J P 2004-166486

出願人  
Applicant(s): アステラス製薬株式会社

2005年 6月 29日

特許長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川



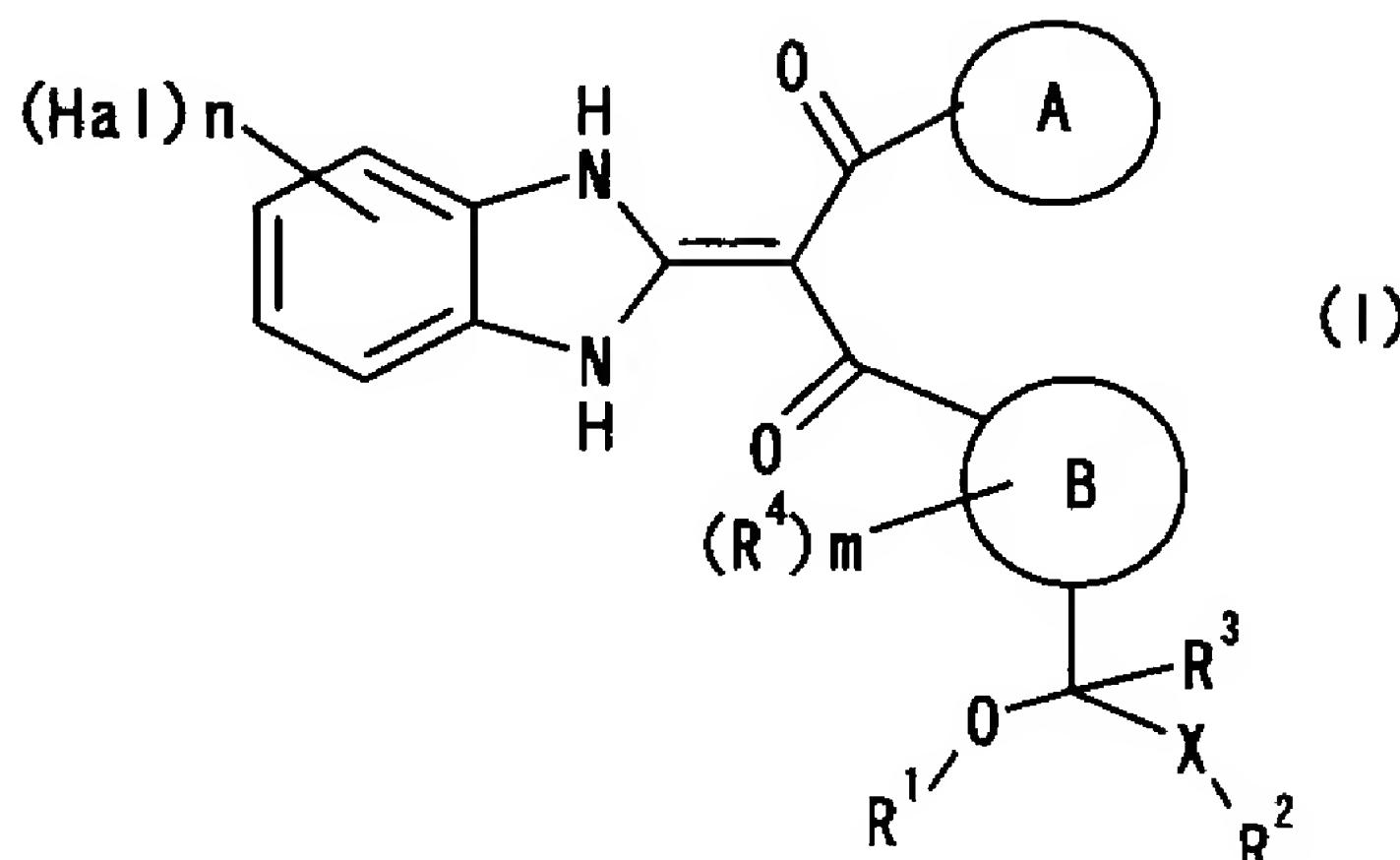
【書類名】	特許願
【整理番号】	0000003400
【提出日】	平成16年 6月 4日
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	C07C235/02 C07C235/04 C07C277/62
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内
【氏名】	平野 祐明
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内
【氏名】	河南 英次
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内
【氏名】	木野山 功
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内
【氏名】	松本 俊一郎
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2 山之内製薬株式会社内
【氏名】	小櫃 和義
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内
【氏名】	草山 俊之
【特許出願人】	
【識別番号】	000006677
【氏名又は名称】	山之内製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100098501
【弁理士】	
【氏名又は名称】	森田 拓
【電話番号】	03-5916-5528
【選任した代理人】	
【識別番号】	100109357
【弁理士】	
【氏名又は名称】	矢野 恵美子
【電話番号】	03-5916-5530
【選任した代理人】	
【識別番号】	100117846
【弁理士】	
【氏名又は名称】	鈴木 ▲頼▼子
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	005348
【納付金額】	16,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式(I)で示されるプロパンー1, 3-ジオン誘導体又はその塩。

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。

A環：置換されてもよいベンゼン、置換されてもよいピリジン、又はチオフェン環

B環：ベンゼン又はチオフェン環

R<sup>1</sup>：H又は-CO-低級アルキル

R<sup>2</sup>：H、-O-R<sup>5</sup>、-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>1</sub>-低級アルキル、-S(O)<sub>1</sub>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、ハロゲン、ピリジン、又は-置換されてもよいイミダゾール

但し、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一体となって置換されてもよいジオキソランを形成してもよい

R<sup>3</sup>：H又は低級アルキル

R<sup>4</sup>：同一又は異なって、低級アルキル、又はハロゲン

R<sup>5</sup>：H、低級アルキル、-CO-置換されてもよい低級アルキル、又は-CO-O-置換されてもよい低級アルキル

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>：同一又は異なってH、低級アルキル、又は-CO-低級アルキル

X：結合、置換されてもよい低級アルキレン、又はシクロアルカンジイル

Hal：ハロゲン

l、m及びn：0、1又は2)

【請求項 2】

一般式(I)において、A環がハロゲン原子で置換されてもよいベンゼン環であり、B環がベンゼン環であり、R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>2</sup>がOHであり、R<sup>3</sup>がHであり、かつXが置換されてもよいメチレンである請求項1記載のプロパンー1, 3-ジオン誘導体又はその塩。

【請求項 3】

一般式(I)において、A環がハロゲン原子で置換されてもよいベンゼン環であり、B環がベンゼン環であり、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一体となって置換されてもよいジオキソランを形成し、R<sup>3</sup>がHであり、かつXがメチレンである請求項1記載のプロパンー1, 3-ジオン誘導体又はその塩。

【書類名】明細書

【発明の名称】プロパンー1, 3-ジオン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬、殊に性ホルモン依存性疾患の治療剤として有用な新規なプロパンー1, 3-ジオン誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

末梢ホルモンの分泌制御機構に視床下部ホルモン又は下垂体ホルモンが関与していることが知られている。一般に下垂体前葉ホルモンの分泌は、その上位中枢である視床下部から分泌される分泌促進ホルモンあるいは分泌抑制ホルモン又は各々のホルモンの標的臓器から分泌される末梢ホルモンにより調節されている。

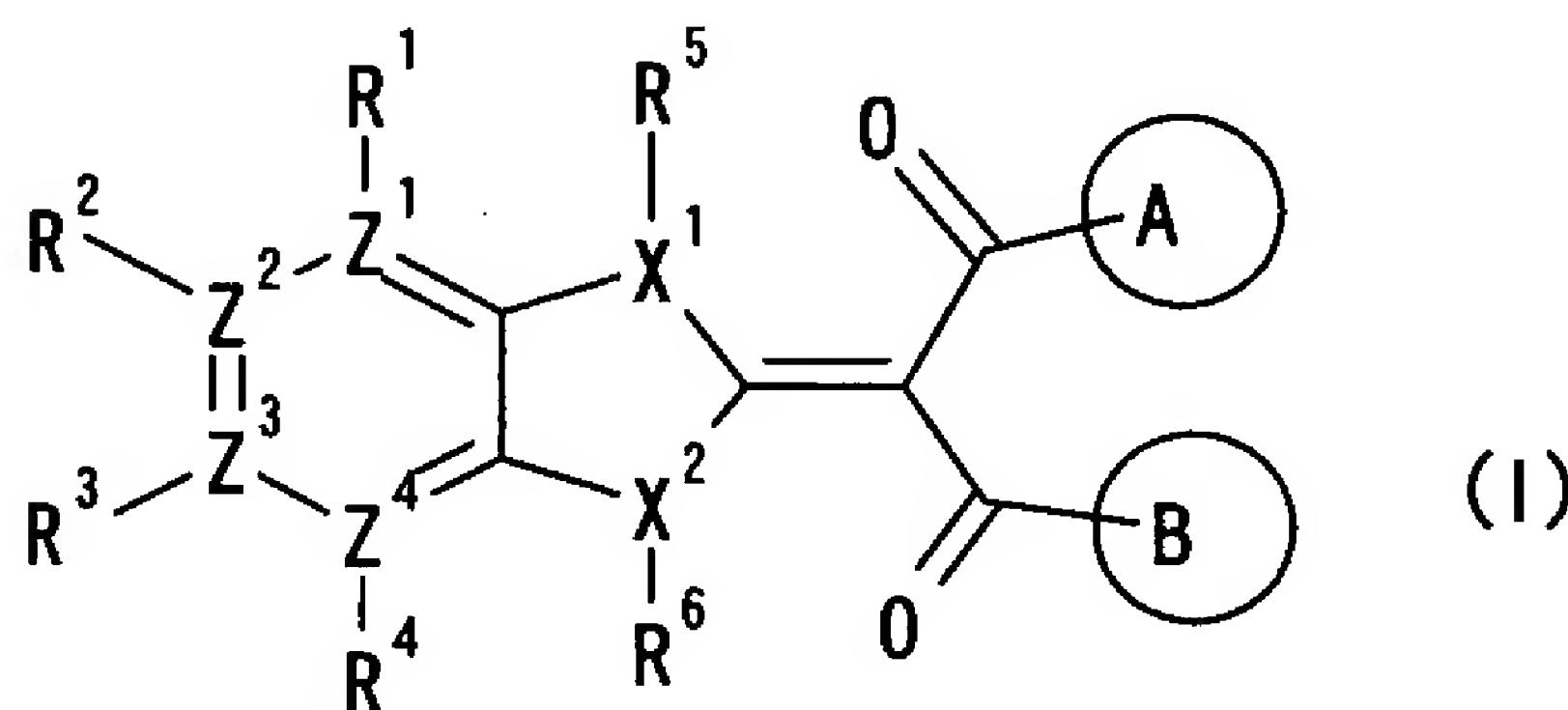
性腺刺激ホルモン放出ホルモン(Gonadotropin Releasing Hormone以下、GnRHと略記する。また、GnRHは黄体形成ホルモン放出ホルモンLuteinizing Hormone Releasing Hormone; LHRHとも呼ばれる。)は性ホルモンの分泌を最も上位で制御しているホルモンとして知られており、下垂体前葉に存在すると考えられている受容体(以下、GnRH受容体と略記する。)を介して、下垂体前葉ホルモンである黄体形成ホルモン(以下、LHと略記する。)、卵胞刺激ホルモン(以下、FSHと略記する。)並びに性腺における性ホルモン類の分泌を制御している(ホルモンと臨床、46、46-57(1998))。このGnRH受容体に対する特異的かつ選択的な拮抗薬は、GnRHの作用を調節し、下位LH、FSH並びに性ホルモンの分泌を制御するため性ホルモン依存性疾患の予防・治療薬として期待される(前出、ホルモンと臨床(1998))。

現在、GnRH受容体拮抗剤としては、ペプチド性化合物であるセトロレリクス(非特許文献1)、アバレリクス(非特許文献2)が上市されている。

一方、GnRH受容体拮抗作用を有する非ペプチド性化合物としては、チエノピリミジン誘導体であるTAK-013が臨床試験中である(非特許文献3)。

また、特許文献1にはプロパンー1, 3-ジオン誘導体がGnRH受容体拮抗作用を有することが開示されている。

【化2】



しかしながら、A環又はB環に1-ヒドロキシアルキル基を置換基として有する化合物の具体的開示はない。

【0003】

【非特許文献1】 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 1637-1641, 1988

【非特許文献2】 J. Trachtenberg et. al. J. Urol. 167, 1670-1674, 2002

【非特許文献3】 J. Clin. Endocrinol. Metab., 88(4), 1697-1704, 2003

【特許文献1】国際公開パンフレットW002/02533

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の課題は、生体内で優れたGnRH受容体拮抗作用を奏する医薬、特に前立腺癌等の治療剤として有用な、新規な化合物の提供である。

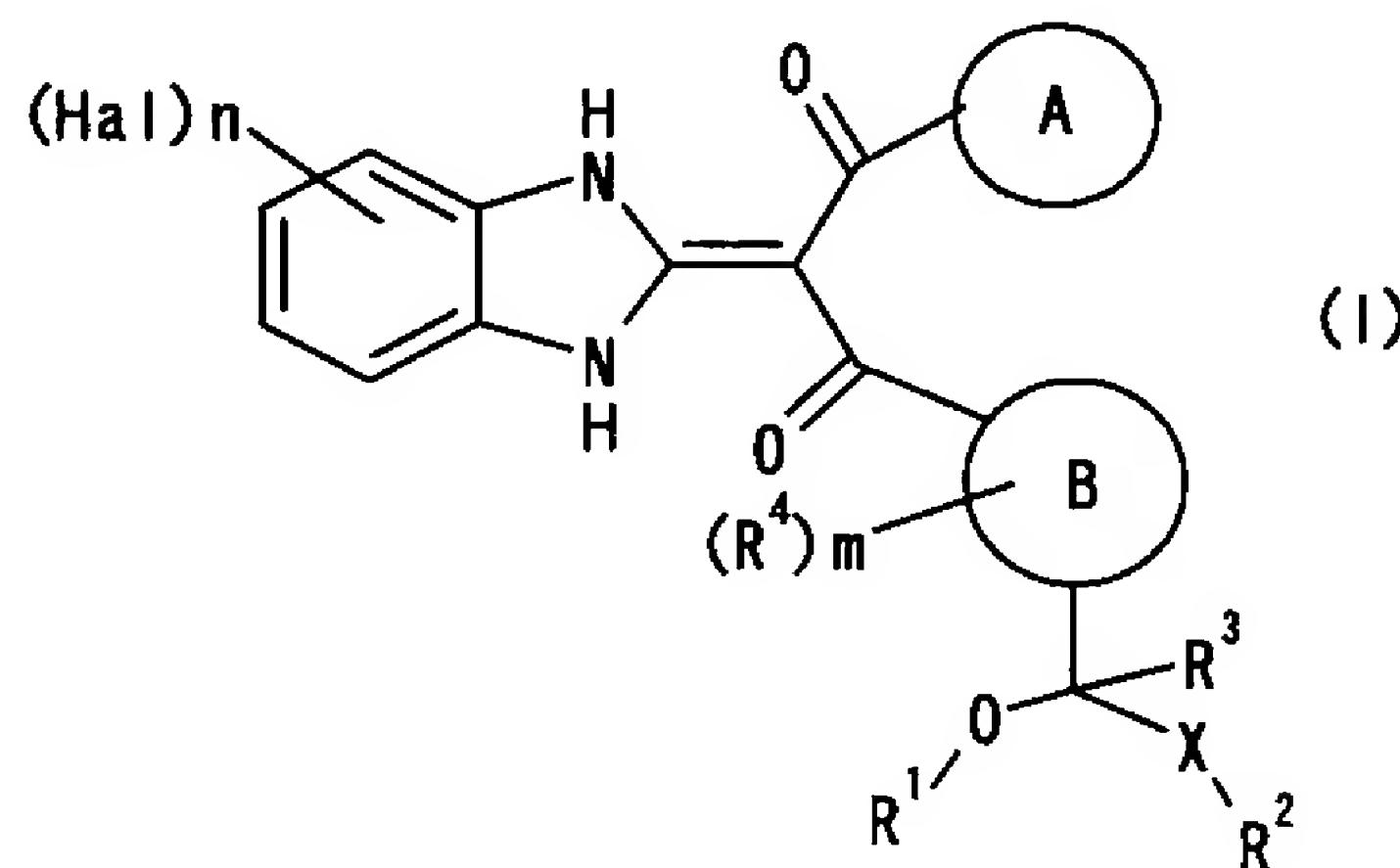
【課題を解決するための手段】

【0005】

発明者等は、プロパン-1,3-ジオン誘導体について更に検討した結果、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)を有するプロパン-1,3-ジオンにおいて、1-ヒドロキシメチルから誘導される基で置換されたベンゼン或いはチオフェン環を有する化合物が、優れたGnRH受容体拮抗作用に加えて優れた血中移行性を有することを確認し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、一般式(I)で示されるプロパン-1,3-ジオン誘導体又はその塩に関する。更にこれらを有効成分とする医薬、殊にGnRH受容体拮抗剤に関する。

【化3】



(式中の記号は以下の意味を示す。

A環：置換されてもよいベンゼン、置換されてもよいピリジン、又はチオフェン環

B環：ベンゼン又はチオフェン環

R<sup>1</sup>：H又は-CO-低級アルキル

R<sup>2</sup>：H、-O-R<sup>5</sup>、-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、-N<sub>3</sub>、-S(O)<sub>1</sub>-低級アルキル、-S(O)<sub>1</sub>-N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>、ハロゲン、ピリジン、又は置換されてもよいイミダゾール

但し、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一体となって置換されてもよいジオキソランを形成してもよい

R<sup>3</sup>：H又は低級アルキル

R<sup>4</sup>：同一又は異なって、低級アルキル、又はハロゲン

R<sup>5</sup>：H、低級アルキル、-CO-置換されてもよい低級アルキル、又は-CO-O-置換されてもよい低級アルキル

R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>：同一又は異なってH、低級アルキル、又は-CO-低級アルキル

X：結合、置換されてもよい低級アルキレン、又はシクロアルカンジイル

Hal：ハロゲン

l、m及びn：0、1又は2)

【発明の効果】

【0006】

本発明化合物は、強力なGnRH受容体拮抗作用に加えて優れた血中移行性を有することから生体内で優れた薬効を奏することが期待でき、性ホルモン依存性疾患、例えは、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症や子宮筋腫などの治療に有用である。また、本発明化合物は、ヒトでの代謝安定性に優れ、薬物相互作用も少ないため、上記疾患に用いられる医薬品として

より好ましい性質を有する。

【発明を実施するための最良の形態】

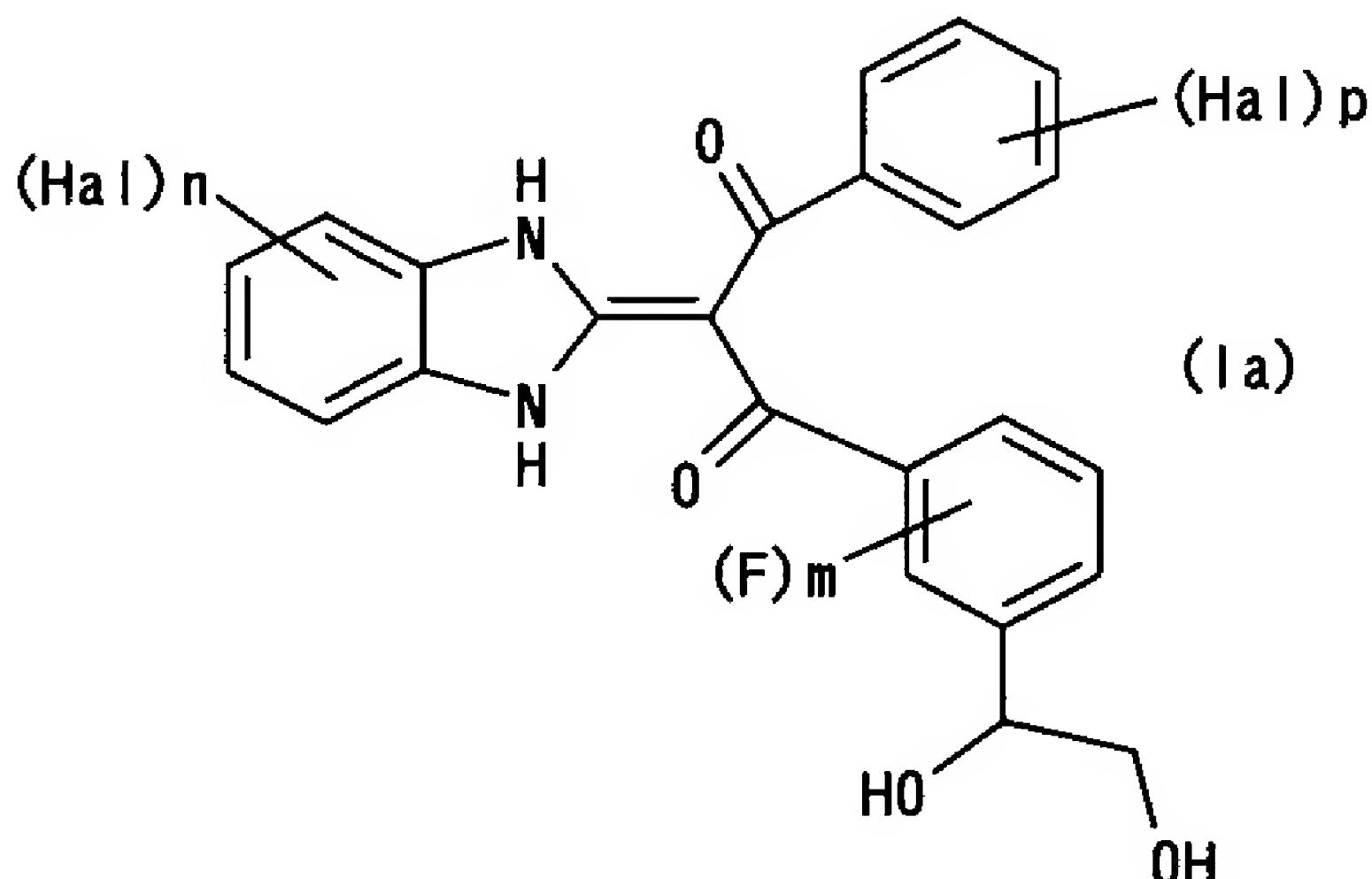
【0007】

本発明の好ましい態様を以下に示す。

(1) 一般式(I)において、A環がハロゲン原子で置換されてもよいベンゼン環であり、B環がベンゼン環であり、R<sup>1</sup>がHであり、R<sup>2</sup>がOHであり、R<sup>3</sup>がHであり、かつXが置換されてもよいメチレンであるプロパンー1, 3-ジオン誘導体又はその塩。

(2) 一般式(Ia)で示されるプロパンー1, 3-ジオン誘導体又はその塩。

【化4】



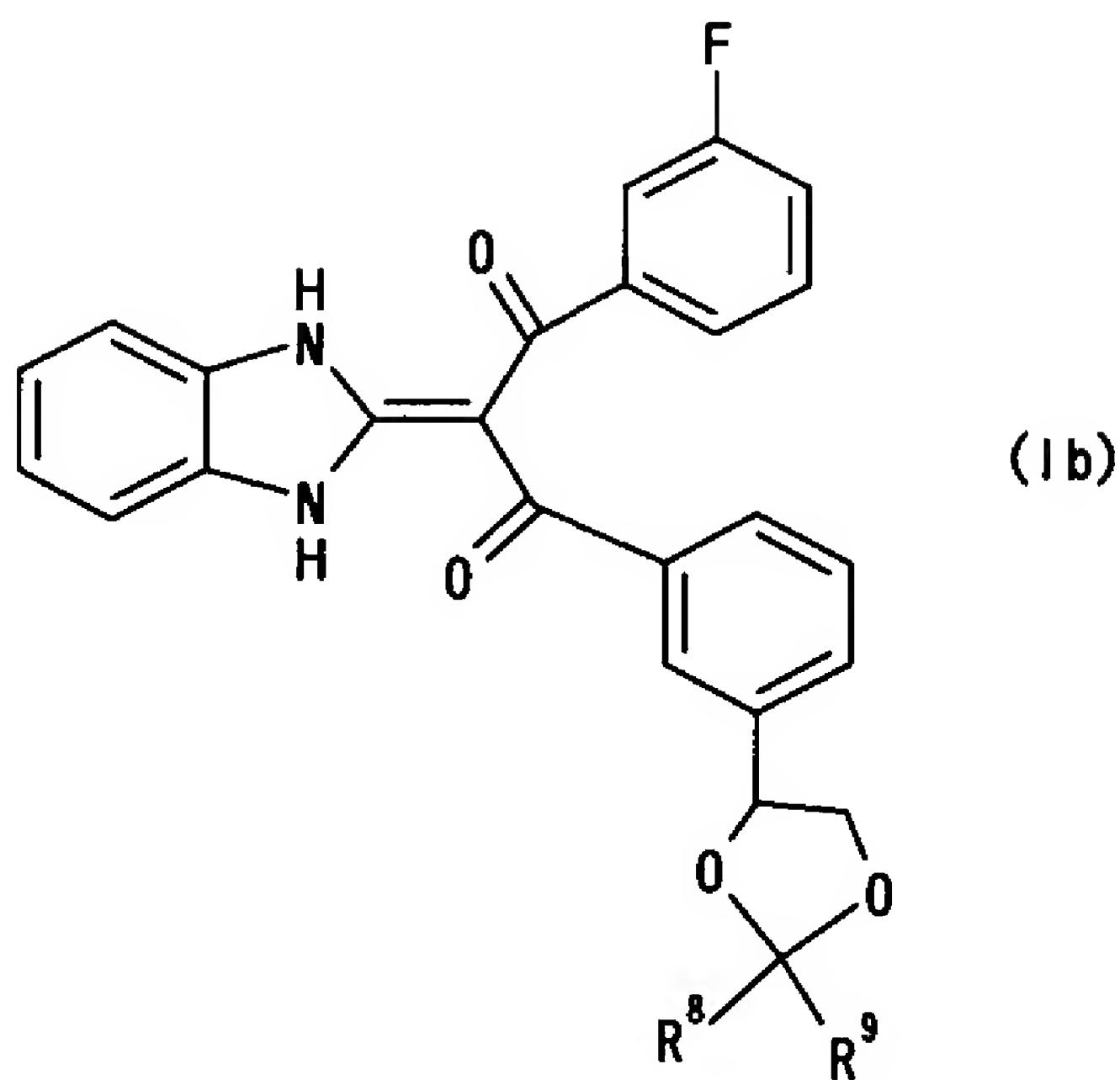
(式中、pは0, 1, 2又は3を示す。その他の記号は前記と同様である。)

(3) 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン；1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[5-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル]プロパン-1,3-ジオン；2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(2,3,5-トリフルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン；(-)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン；(-)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロフェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオンまたはこれらの塩。

(4) 一般式(I)において、A環がハロゲン原子で置換されてもよいベンゼン環であり、B環がベンゼン環であり、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一体となって置換されてもよいジオキソランを形成し、R<sup>3</sup>がHであり、かつXがメチレンであるプロパンー1, 3-ジオン誘導体又はその塩。

(5) 一般式(Ib)で示される1-ヒドロキシエチル置換プロパンー1, 3-ジオン誘導体又はその塩。

【化5】



(式中、R<sup>8</sup>及びR<sup>9</sup>は、同一または異なってH、低級アルキル、低級アルケニル、又は-O—低級アルキルを意味する。)

(6) 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ-1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン；  
2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]プロパン-1,3-ジオンまたはそれらの塩。

【0008】

更に本発明を詳述する。

「ハロゲン」としては、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素原子が挙げられる。

なお、Halが2以上を示す場合には、それぞれのハロゲンは、同一であってもよく、異なっていてもよい。

「低級アルキル」とは、直鎖又は分岐状飽和のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキルであり、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、ヘキシル等である。

「低級アルキレン」とは、直鎖又は分岐状飽和のC<sub>1</sub>-<sub>6</sub>アルキレンであり、好ましくはメチレン、エチレン、イソプロピレン等である。

「置換されていてもよいベンゼン」及び「置換されていてもよいピリジン」とは、無置換或いは1乃至3の置換基の置換基によって置換されていてもよいベンゼン環又はピリジン環であり、ここに、置換基としては、好ましくはハロゲン、CN、ハロゲンで置換されてもよい低級アルキル、-O-低級アルキル、-CO-O-低級アルキル、アミノ、-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>-モノ又はジ低級アルキルアミノであり、特に好ましくは、ハロゲンである。

「置換されてもよいイミダゾール」とは、無置換或いは1乃至2の置換基の置換基によって置換されていてもよいイミダゾールであり、置換基としては低級アルキルが好ましい。

「置換されてもよいジオキソラン」とは、無置換或いは1乃至2の置換基の置換基によって置換されていてもよいジオキソランであり、置換基としては低級アルキル、低級アルケニル、-O-低級アルキル、モルホリノ-低級アルキルが好ましい。

「置換されてもよい低級アルキル」とは、無置換或いは1の置換基によって置換されていてもよい低級アルキルであり、置換基としてはアミノ、モノ又はジ低級アルキルアミノが好ましい。

「置換されてもよい低級アルキレン」とは、無置換或いは置換基によって置換されていてもよい低級アルキレンであり、置換基としては低級アルキレンが好ましい。

てもよい低級アルキレンであり、ここに好ましい置換基としてはOH、COOH、-CO-O-低級アルキル、ハロゲン、CN、フェニル、-O-低級アルキル、-O-CO-低級アルキル、アミノ、モノ又はジ低級アルキルアミノ、-CO-NH<sub>2</sub>、-CO-モノ又はジ低級アルキルアミノ、シクロアルキルが挙げられる。

「シクロアルカンジイル」とは、C<sub>3</sub>-6单環式飽和炭化水素環の2価基を意味し、「シクロアルキル」はその1価基を意味する。具体的にはシクロプロパンジイル、シクロブantanジイル、シクロペンタンジイル又はシクロヘキサンジイル等であり、1,1-シクロプロパンジイルが好ましい。

本発明の化合物には、水酸基がプロドラッグを形成する基に置換された化合物も含まれる。

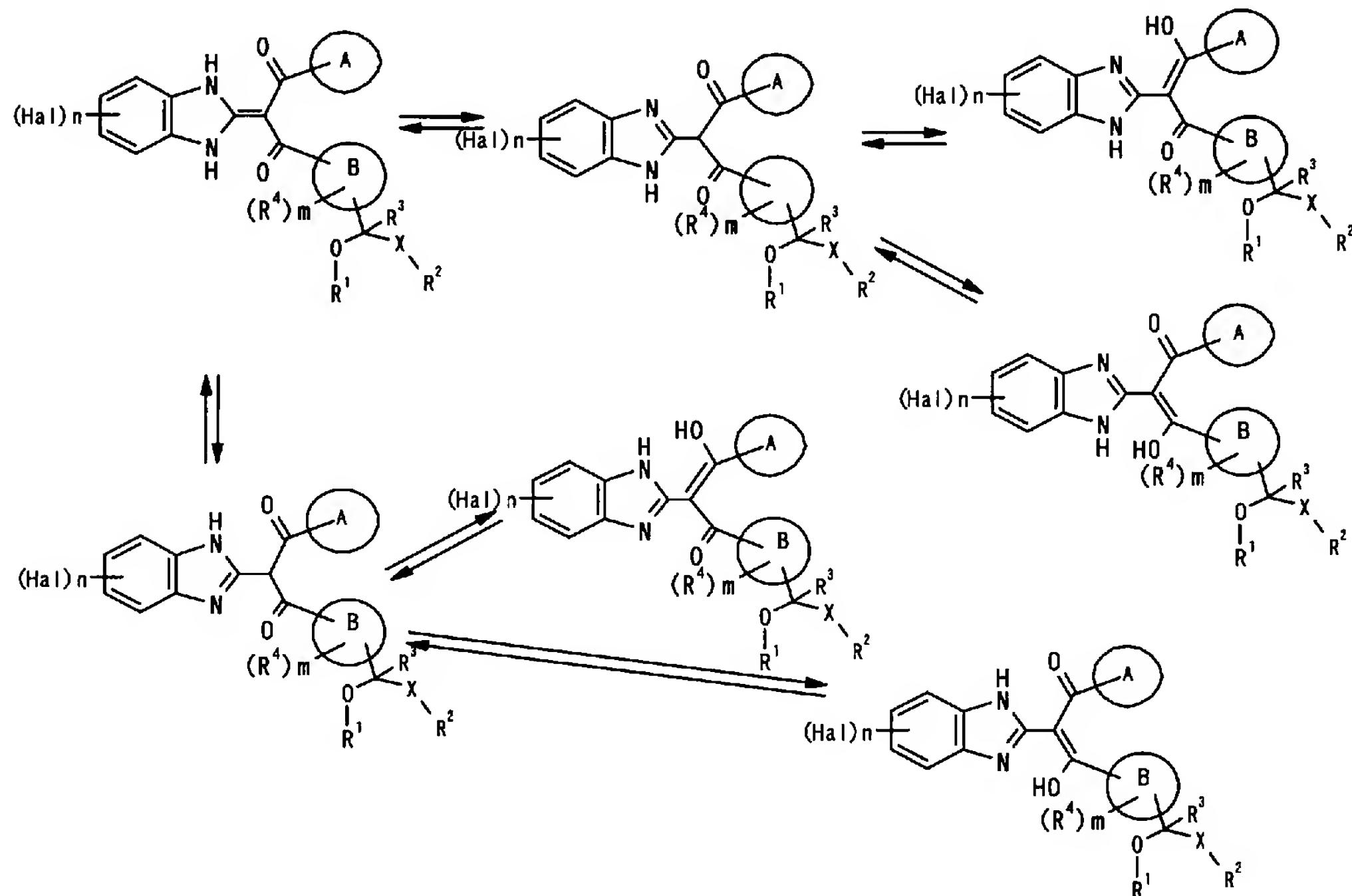
ここに、本発明のプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.、5、2157-2161 (1985) や「医薬品の開発」第7巻(廣川書店、1990年)分子設計163-198頁に記載の基等が挙げられる。

特に、前記一般式(Ib)で示される様な、R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>が一体となってジオキソランを形成する化合物は、優れた血中移行性を有し、生体内で代謝され一般式(Ia)で示される化合物となって効果を発現することから、プロドラッグとして有用である。

### 【0009】

本発明化合物には、互変異性体が存在する。例えば後述の通りである。

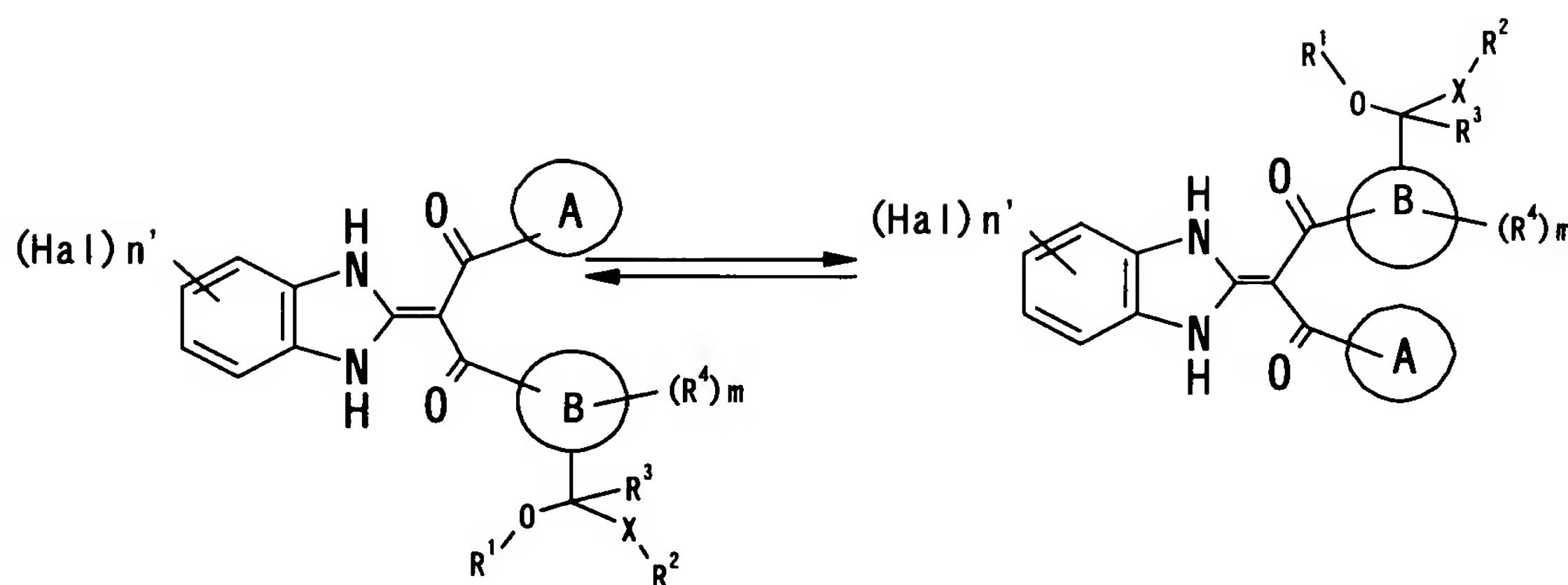
### 【化6】



本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物をも包含される。また、置換基の種類によっては本発明化合物は不斉原子又は軸不斉を有する場合があり、不斉炭素原子等に基づく異性体が存在しうる。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には、本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

また本発明化合物の中には、以下の如くプロパン2位の二重結合に関する幾何異性が上記の如く互変異性を介することにより相互に変換しうる化合物が存在する。

【化7】



(式中、 $n'$ は1又は2を意味する。但し、 $n'$ が2であり、かつHalが4,7位あるいは5,6位のときはHalは同一ではない。)

更に、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、 $\alpha$ -トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。本発明は、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形を有する物質も包含する。

【0010】

(製造法)

本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。

その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基（容易に当該官能基に転化可能な基）に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシ基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン(Greene)及びウツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

以下、本発明化合物の代表的な製造法を説明する。なお、本発明の製造法は以下図示した例に限られるわけではない。

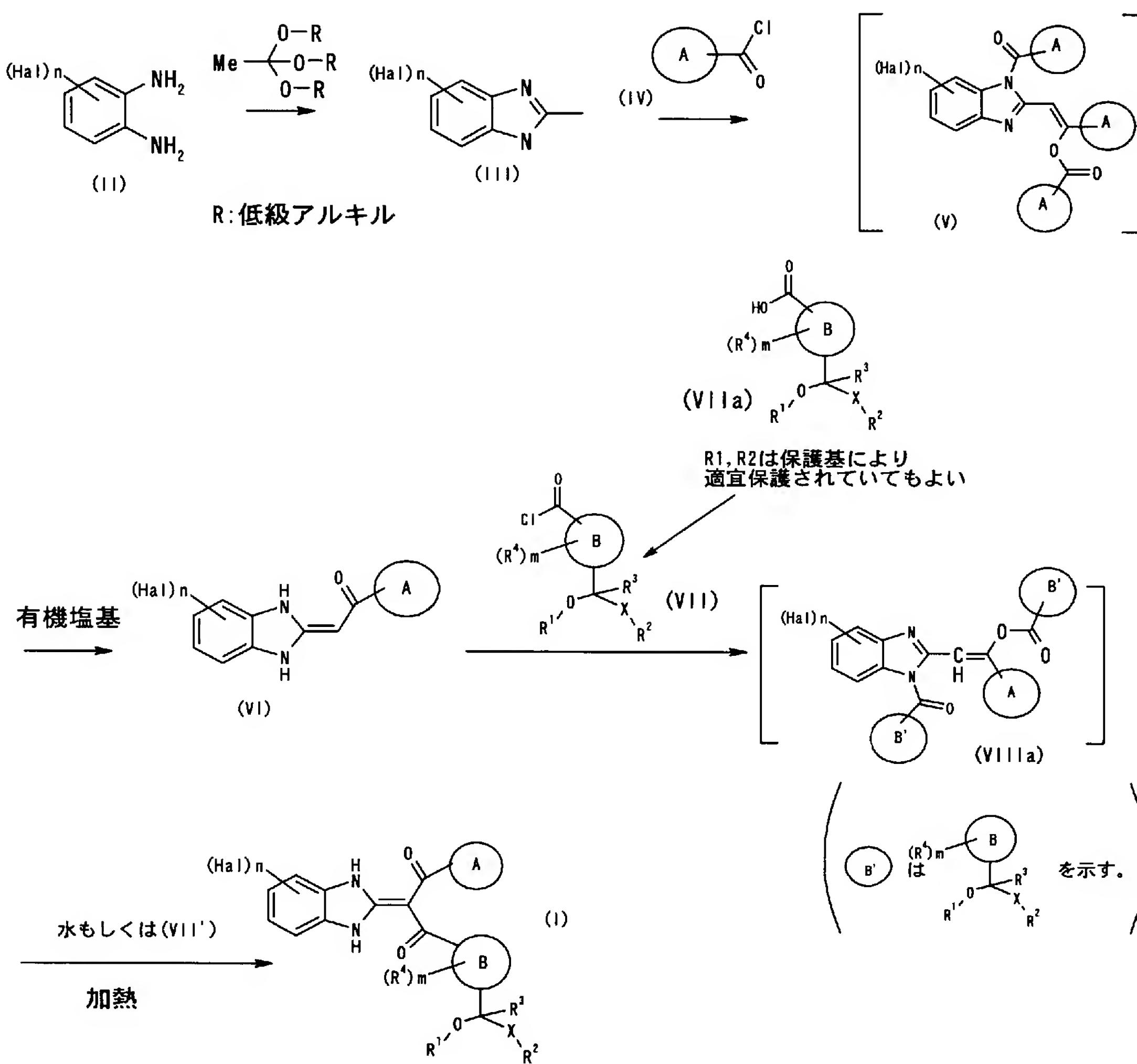
以下の文章中の記号は、次の通りである。

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド；DMSO:ジメチルスルホキシド；THF:テトラヒドロフラン；T<sub>0</sub>:トルエン；DCE:1,2-ジクロロエタン；TEA:トリエチルアミン；Diglyme:ジエチレングリコールジメチルエーテル；LiTMP:リチウム2,2,6,6,-テトラメチルビペリジド；LDA:リチウムジイソプロピルアミド；WSCHCl:3-(3-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド塩酸塩；HOBt:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール；CDI:1,1'-カルボニルジイミダゾール  
製法

【0011】

第1製法

【化8】



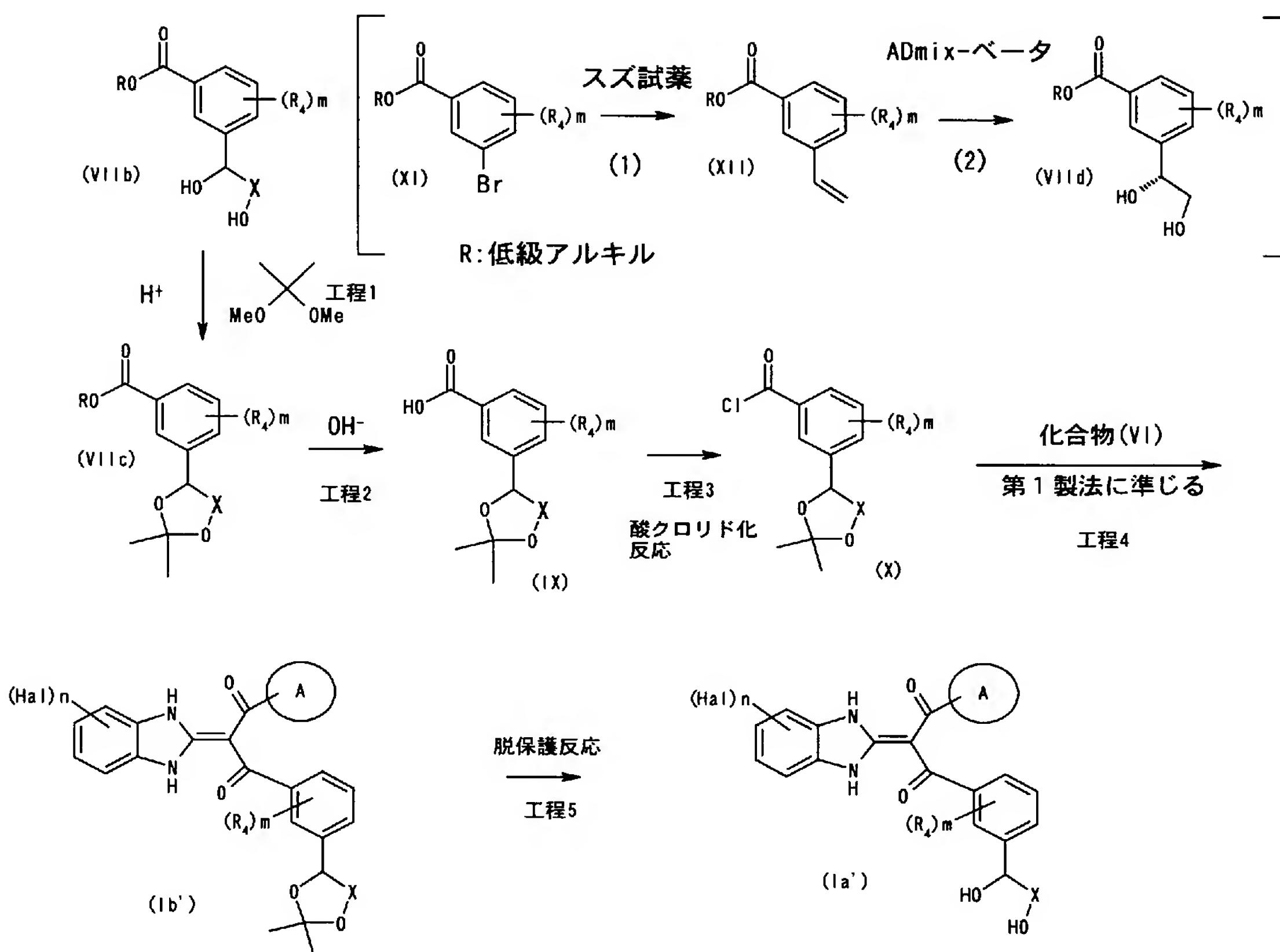
本製法は、本発明化合物(I)を得る方法である。特許文献1に記載の製法4に準拠した方法により、1,2-ジアミノベンゼン化合物(II)より2-メチルイミダゾール化合物(III)を得、当該化合物(III)とアシル化合物(IV)とを反応させ、得られた反応混合物をモルホリン等の有機塩基存在下、反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下で処理する事によりイミダゾール化合物(VI)を得る。このアシル化合物(IV)は、具体的には対応するカルボン酸化合物を、触媒量のDMF存在下または非存在下ジクロロメタン等反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下で、チオニルクロリド或いはシュウ酸クロリド等のクロル化剤でクロル化する事により得ることができる。チオニルクロリド等はそのまま溶媒として用いても良い。得られた反応混合物はT<sub>01</sub>等により共沸する事で精製でき、更なる精製は行なっても行なわなくても良い。また、経由する中間体(V)等は単離してもしなくても良い。

次に、イミダゾール化合物(VI)とアシル化合物(VII)とを、ジグライム(Diglyme)等反応に不活性な溶媒中、TEA等の塩基の存在下、または非存在下、室温乃至加温下でアシル化反応させることにより中間体(VIIIa)等を得、当該化合物(VIIIa)と反応対応量のカルボン酸(VIIa)若しくは反応対応量の水を添加し、加熱することによって本発明化合物(I)を得られる。アシル化合物(VII)は化合物(IV)の調製と同様の方法により得ることができる。また、経由する中間体(VIIIa)等は単離してもしなくても良い。

【0012】

第2製法

【化9】



(式中の記号は前記と同様の基を意味する。以下同様。)

本製法は、特に本発明化合物(Ia)及び(Ia')を得る好ましい方法である。本製法では、原料化合物に光学活性な化合物を用いることにより、光学活性な本発明化合物を選択的に製造することができる。

工程1 本工程は、1, 2-あるいは1, 3-ジヒドロキシ化合物の保護に関する周知の方法である。グリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)(John WILEY & SONS(2000))に記載の保護基等を反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

なお、化合物(VIIb)の代わりに、光学活性な1, 2-ジヒドロキシ化合物(VIId)を用いる場合には、上記〔〕内 の方法により化合物(VIId)を製造することができる。

(1) 本工程は、スティルカップリング反応として周知の方法である(J. K. Stille et al. J. Org. Chem., 52, 422-424 1987)。より具体的には、ハロアリール化合物あるいはアリールトリフラート化合物、好ましくはプロモアリール化合物(XI)またはヨードアリール化合物と、その反応対応量のトリブチル(ビニル)スズ等の有機スズ試薬を、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム等のバラジウム触媒およびトリ-tert-ブチルホスフィン等のホスフィン化合物存在下、T<sub>0</sub>等の反応に不活性な溶媒中、室温乃至加温下、また好ましくはアルゴン雰囲気下反応させる事で行なわれる。

(2) 本工程は、オレフィン化合物(XII)を不斉的にジヒドロキシ化する周知の方法である。「Sharpless, K. B. et al., Chem. Rev., 94, 1994, 2483-2547」より具体的には、tert-ブタノール-水混合溶媒等、反応に不活性な溶媒中、オレフィン化合物をAD-mix (アルドリッヂ 米国)で酸化することで行われる。反応は氷冷乃至加温下で、好ましくは0°Cから室温下で行なわれる。AD-mix アルファとAD-mix ベータを使い分ける事で所望の絶対配置を有する光学活性な1, 2-ジヒドロキシ化合物(VIId)を作り分ける事ができる。

工程2 本工程は、周知の加水分解反応で水酸化ナトリウム等の無機塩基存在下THF、メタノール等の反応に不活性な溶媒中、好ましくは室温下反応させる事で行われる。

工程3 本工程は、周知の方法で行なわれる (K. G. Akamanchi et. al., Synlett 1999 11 pp. 1763-1765)。具体的には、ジクロロメタン等反応に不活性な溶媒中、チオニルクロリドとベンゾトリアゾールから、酸クロリド化試薬を調製し、当該試薬をジクロロメタン等反応に不活性な溶媒に溶解した対応するカルボン酸化合物(IX)と氷冷下、室温下もしくは加温下反応させる事によりアシル化合物(X)を得る方法である。得られた化合物(X)はT<sub>0</sub>等により共沸する事で精製でき、更なる精製は行なっても行なわなくても良い。

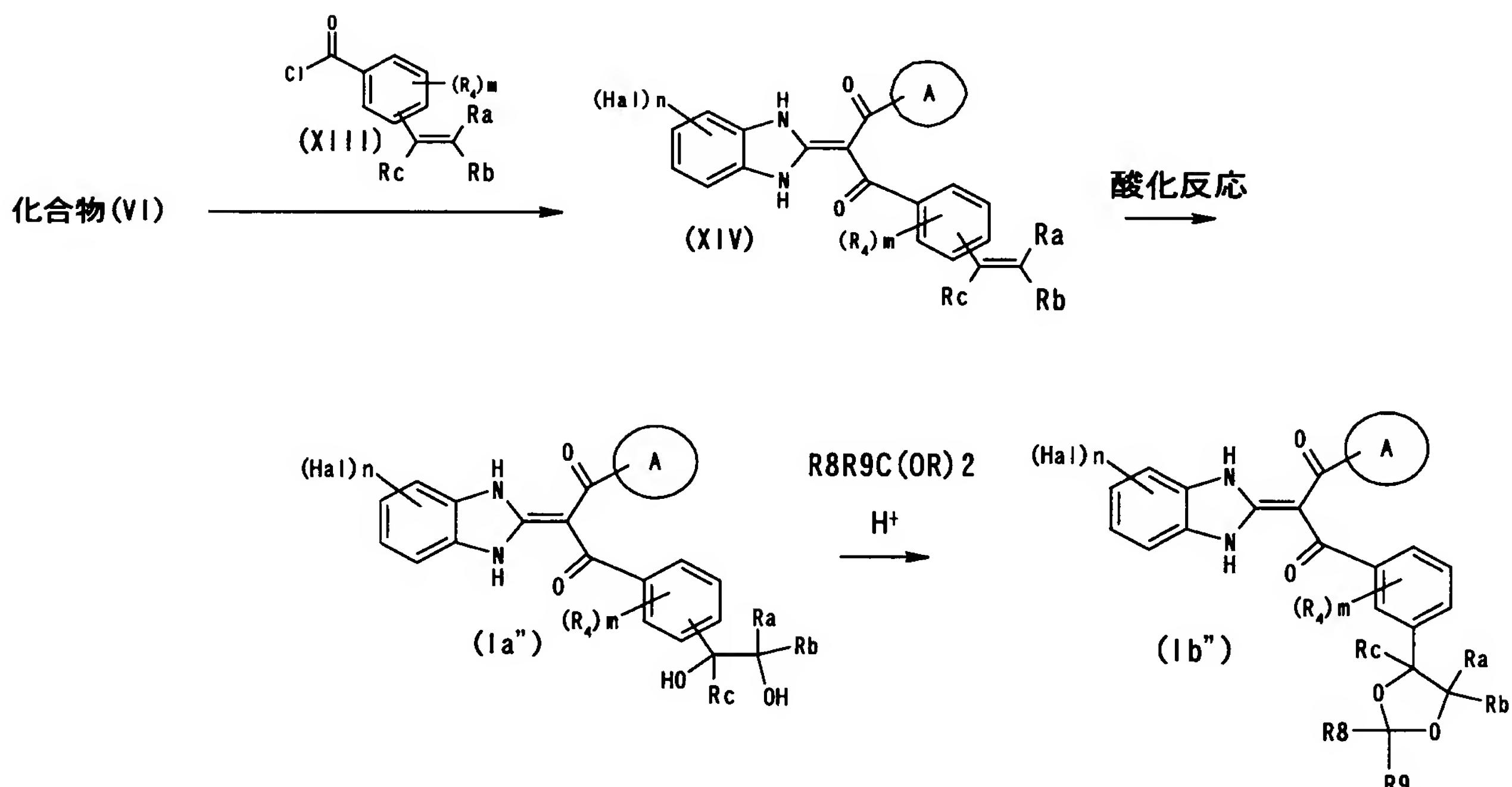
工程5 本工程は、1, 2-あるいは1, 3-ジヒドロキシ化合物のアセトニド保護体(Ib')に対する周知の脱保護反応によりジヒドロキシ化合物(Ia')を得る方法である。本方法はグリーン(Greene)及びウツツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)(John WILEY & SONS(2000))」に記載の反応条件に準じて実施できる。

また、オレフィン化合物(XII)のビニル基が、3-ビニル-2-フルオロ安息香酸エチルエステルのようにフッ素原子のオルト位に位置している場合、2-フルオロ安息香酸エチルエステルをTHF等の反応に不活性な溶媒中、低温下、好ましくは-78°Cにて、LiTMP、LDA等の有機金属塩基に加えることでアリール金属化合物を調製し、続いて、低温下、好ましくは-78°Cにて、当該化合物をDMF等のホルミル基源となる化合物と反応させる事で、3-ホルミル-2-フルオロ安息香酸エチルエステルを得、周知であるウィッティッヒ反応でホルミル基をビニル基に変換する事によっても合成できる。ウィッティッヒ反応は、より具体的には、アルデヒド化合物と、その反応対応量のホスホニウム塩試薬を、水素化ナトリウム、アルキルリチウム、カリウムt-ブトキシド等の塩基存在下、THF等の反応に不活性な溶媒中、好ましくは氷冷下乃至室温下、また好ましくはアルゴン雰囲気下反応させる事で行なわれる。

### 【0013】

#### 第3 製法

##### 【化10】



(式中、Ra、Rbは同一又は異なってH又は低級アルキル、CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>OMe、CN、Ph、CO<sub>2</sub>Et、CF<sub>3</sub>、シクロアルキル、シクロアルカンジイルを示す。RcはH又は低級アルキルを示す。)

第1製法で得られた化合物(VI)とアシル化合物(VIII)第2製法の工程4に準じて得たイミダゾール化合物(XIV)は、オレフィン化合物をジヒドロキシリ化する周知の方法(J. March著、「ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY (John WILEY & SONS(1992))」により、化合物(Ia'')

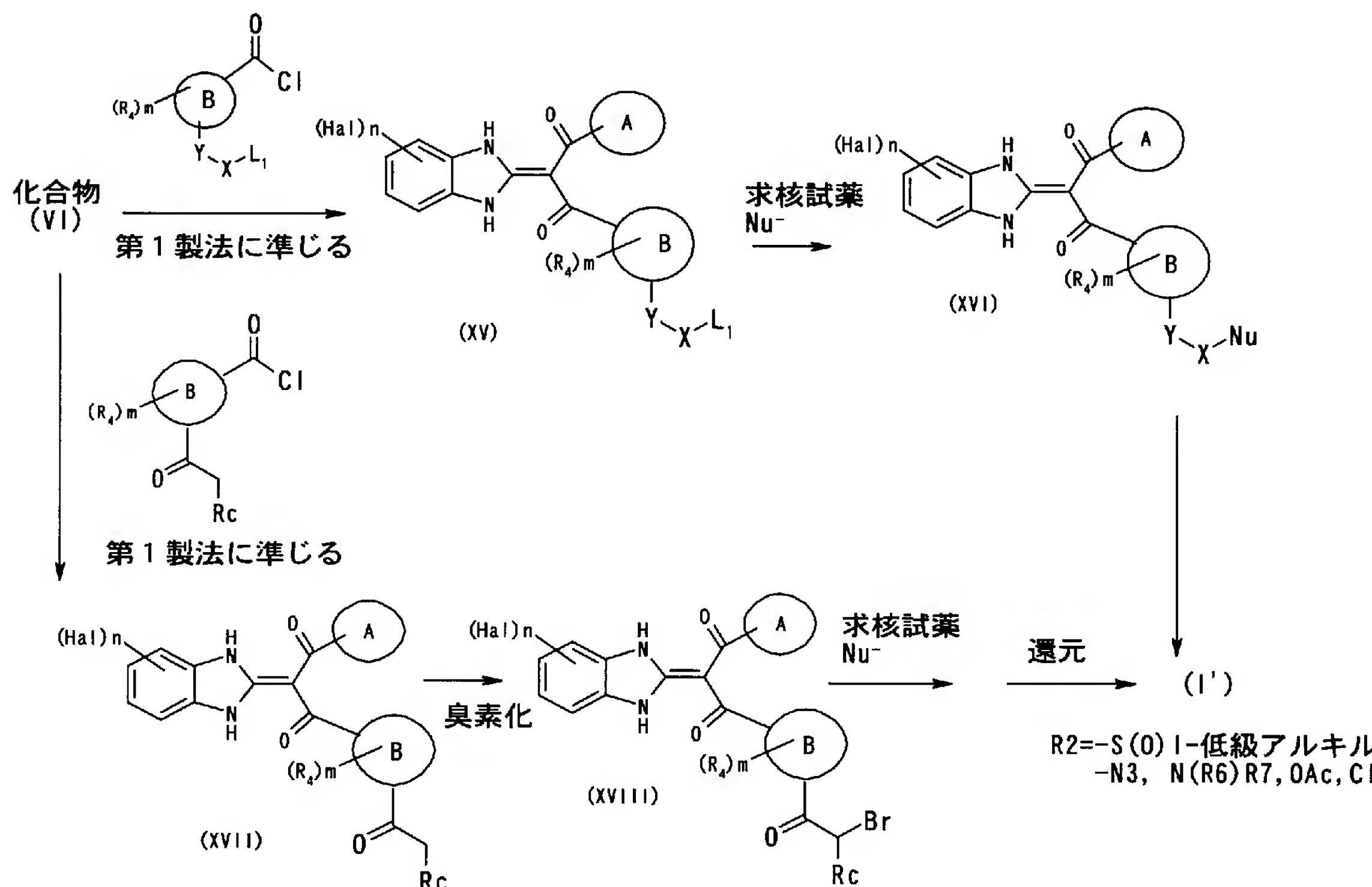
へ導く事ができる。本反応は、より好ましくは、N-メチルモルホリン-N-オキシド等共酸化剤の存在下、THF-水等反応に不活性な溶媒中、オレフィン化合物を四酸化オスミウムで酸化することで行われる。反応は氷冷乃至加温下で、好ましくは室温下で行なわれる。

1, 2-ジヒドロキシ化合物である化合物(I<sup>a</sup>)は、ケトン等価体、オルトエステル化合物を用い、周知の方法によりケタール化合物あるいはオルトエステル化合物(I<sup>b</sup>)に導く事ができる。これらは1, 2-ジヒドロキシ化合物の保護反応とみなす事が出来、上述の「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版)」に記載の反応条件を用いて実施できる。

#### 【0014】

##### 第4製法

###### 【化11】



(式中、L<sub>1</sub>はハロゲン等の脱離基、Nuは求核試薬、Yはケトン又は-C(R<sup>3</sup>)(OR<sup>1</sup>)-、Rcは一般式(I)におけるXに相当する低級アルキレン上の置換基を意味する。)

本製法は、本発明化合物(I)のうち、R<sup>2</sup>が上記(I')に示される基を有する化合物を製造する方法である。

ハロゲン等の脱離基L<sub>1</sub>を有する化合物とその反応対応量の求核試薬とをTHF、アセトン、DMF、アセトニトリル、ジクロロメタン、メタノール又はDMSO等反応に不活性な溶媒中、所望により炭酸カリウム等の無機塩基又はTEA等の有機塩基存在下、冷却下、室温乃至加温下又は還流下にてS<sub>N</sub>2型の置換反応をさせることにより行われる。求核試薬としては酢酸カリウム、アジ化ナトリウム、ナトリウムチオメトキシド等のアニオン性化合物、あるいはアミン化合物等の塩基性化合物、塩化物イオン等が挙げられる。

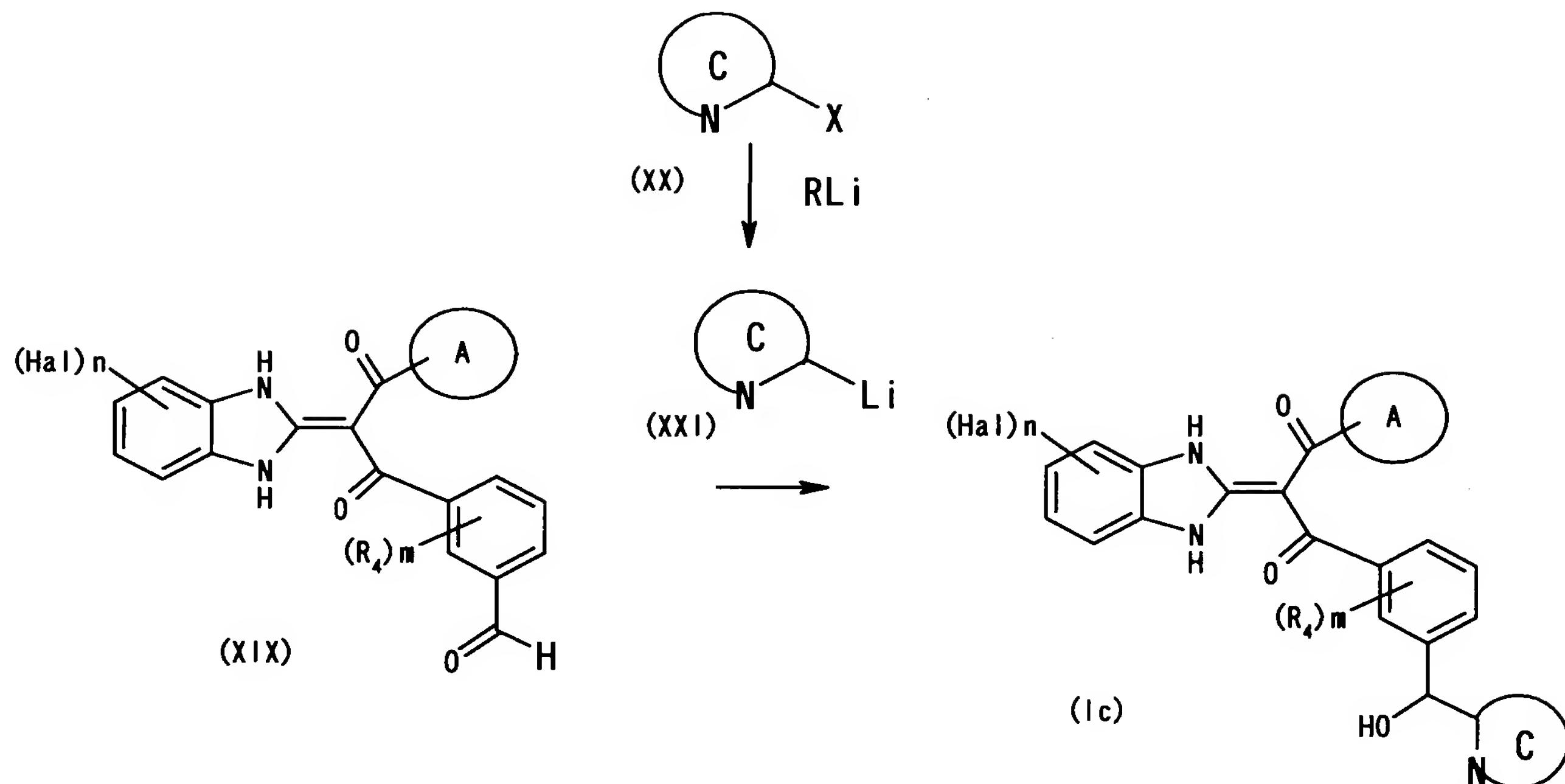
Yがケトン、L<sub>1</sub>が臭素原子の場合、ケトン化合物(XVII)を、酢酸等の反応に不活性な溶媒中、臭素あるいは臭化水素と反応させる事でα-ブロモケトン化合物(XVI)とし、この化合物に対し上記の置換反応を行うことができる。得られた置換化合物(XVIII)は、以下に示す還元反応によりケトンを還元する事で(I')に導く事ができる。

本製法により得られたチオアルキル基は酸化剤によりスルホキシド化合物、スルホン化合物へ特許文献1の第10製法に準拠して酸化できる。酸化剤としてより好ましくは、メタクロロ過安息香酸、過酸化水素が用いられる。

#### 【0015】

## 第5製法

### 【化12】



(式中、C環はピリジン又は置換されてもよいイミダゾールを意味する。)

本製法は、反応対応量のアルデヒド化合物(XIX)と、含窒素ハロアリール化合物(XX)からn-ブチルリチウム等の有機塩基を用いて調製した有機リチウム化合物(XXI)とをTHF等の反応に不活性な溶媒中、-78°C乃至室温下で反応させ、ヒドロキシ化合物(Ic)を得る方法である。

また、本発明化合物及びその製薬学的に許容され得る塩は、その置換基の種類に基づく特徴を利用し、以下の公知の置換基変換方法を適用して製造することができる。

#### 1. 還元反応

ケトンの水酸基への還元、アジド基のアミン基への還元、不飽和アルキル基の飽和アルキル基への還元等の反応は、特許文献1の第4製法に準拠して行なう事ができる。より好ましい方法として水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム又は水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム等の還元剤を用いる方法や、水素雰囲気下或いはギ酸アンモニウム等の水素供与剤存在下、パラジウム(Pd)、白金(Pt)又はニッケル(Ni)等を用いて接触還元する方法が挙げられる。

#### 2. 水酸基、アミノ基のアシリ化反応

水酸基、アミノ基のアシリ化反応は、ヒドロキシ化合物あるいはアミン化合物とその反応対応量の酸クロリド化合物あるいは酸無水物と、ジメチルアミノピリジン等の存在下若しくは非存在下、ジクロロメタン、DCE、ピリジン、THF又はTol等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下反応させることで行なわれる。または、ヒドロキシ化合物とその反応対応量のカルボン酸化合物とをWSCl、HOt、CDI等の縮合剤やジメチルアミノピリジン等の反応促進剤、TEA等の有機塩基の存在下若しくは非存在下、DMF等の反応に不活性な溶媒中室温乃至加温下反応させることでも行なわれる。水酸基が2つ以上存在する場合、適宜保護基を用いる事により所望の位置に選択的に反応を行う事もできる。ヒドロキシ化合物が1,2-ジヒドロキシ化合物の場合、CDIを用いる事で、環状炭酸化合物(サイクリックカルボネート化合物)に導く事もできる。水酸基、アミノ基を複数有している化合物の場合は、その全てをアシリ化しても良いし、また、一部をアシリ化しても良い。

#### 3. 加水分解反応

エステル化合物をヒドロキシ化合物およびカルボン酸化合物へ加水分解する反応は特許

文献1の第8製法に準拠して行なう事ができる。より好ましい方法として、テトラヒドロフラン中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を用いることで行われる。

#### 4. 1, 2-ジヒドロキシ化合物のアルデヒド化合物への変換

1, 2-ジヒドロキシ化合物を、アルデヒド化合物への変換する反応は、過ヨウ素酸あるいはその塩、四酢酸鉛等の酸化剤を用いて、THF、水、メタノール等反応に不活性な溶媒中、1, 2-ジヒドロキシエチル基を酸化的に開裂させる事で行なわれる。得られたアルデヒド化合物は、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、特許文献1の第5製法に準拠した方法を用いる事により、アミン化合物に誘導する事ができる。

#### 【0016】

本発明化合物は、遊離化合物、その製薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物の光学分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法、キラルカラム等を用い分取する方法等)により、立体化学的に純粋な異性体に導くことができる。

以上、本製造法と同様にして後述の実施例化合物の他に下表の化合物が得られる。また当該下表中一部の化合物を得た。

本発明有効成分並びに本発明化合物又はその製薬学的に許容され得る塩は単独でも医薬として供しうるが通常1種又は2種以上の有効成分を、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えは乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミニウムマグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えはステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりシロップ、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えは精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えは注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えはプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、又は鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100mg/kg、好ましくは0.1～30mg/kg、更に好ましくは0.1～10mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

### 【0017】

#### 【実施例】

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

なお、明細書中の略号は、以下の通りである。

FA:FAB-MS ( $M+H$ )<sup>+</sup>; FN:FAB-MS ( $M-H$ )<sup>-</sup>; FAB-MSは高速原子衝撃イオン化質量分析法による測定値； ES+はESI+； ES-はESI-； EI:EI-MS； EI-MSは電子衝撃イオン化質量分析法による測定値； N1:NMR (DMSO-d<sub>6</sub>、TMS内部標準)の特徴的ピークδ ppm; N2: NMR (CDCl<sub>3</sub>、TMS内部標準)の特徴的ピークδ ppm; mp: 融点； [α]<sub>D</sub>: 25°Cにおける旋光度、(c:濃度(g溶質/100cm<sup>3</sup>)) MeOH:測定溶媒)

Ph:フェニル; Me:メチル; diMe:ジメチル; Et:エチル; iPr:イソプロピル; cPr:シクロプロピル; cBu:シクロブチル; cHex:シクロヘキシル; Ac:アセチル; diCl:ジクロロ; diF:ジフルオロ; triF:トリフルオロ; diOH:ジヒドロキシ; Py:ピリジル

#### 参考例 1

2-メチル-1H-ベンズイミダゾール4.0gおよびTEA13.9mLをジグライム40mLに溶解し、2-クロロ安息香酸クロリド17.5gを滴下した。反応混合物を100°Cで3時間攪拌した。室温まで冷却した反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸ナトリウムで乾燥及び濃縮後、橙色油状物質を得た。これをメタノール60mLに溶解し、モルホリン7.9mLを加えた後、3.5時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え1時間攪拌した。生じた析出物をろ取り、冷水で洗浄した後乾燥することで淡黄色粉末晶の1-(2-クロロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)エタノン6.1g (75%)を得た。ES+:271

同様にして、表A及び表Bに示す化合物を製造した。

#### 参考例 2

3-ビニル安息香酸1.54 gおよび触媒量のDMFを含む塩化メチレン溶液30 mL中にシュウ酸クロリド3.8 gを徐々に滴下し約2時間室温攪拌した後、適量のTolを注ぎ減圧留去することにより3-ビニル安息香酸クロリドを調製した。これを少量のジグライムに溶解させ、別途予製した1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)エタノン0.82 gおよびトリエチルアミン1.4 mLを含むdiglyme溶液5 mL中に、70°C加温下にて徐々に滴下した。滴下後100°Cまで加温し約25分間加熱させ、精製水0.1 mLを添加後さらに175°Cまで昇温させ約25分間加熱させた。重曹水を注ぎ酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン(1:3)溶出部より黄色発泡体の1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-ビニルフェニル)プロパン-1,3-ジオン 0.83 g (68%)を得た。 FA:403

同様にして表A、B及びCに示す化合物を製造した。

【表 1】

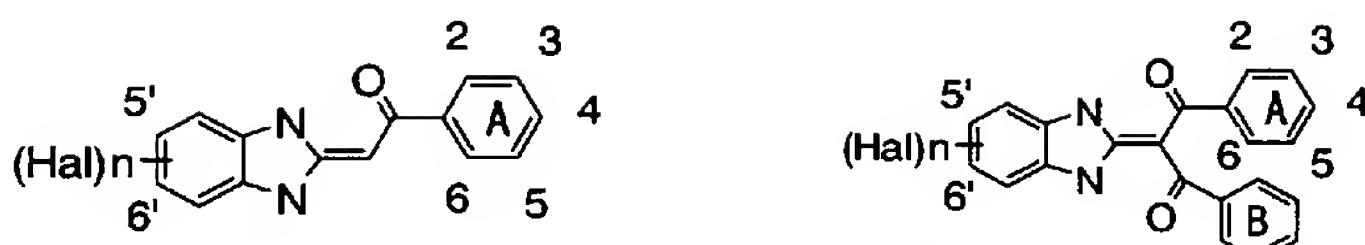


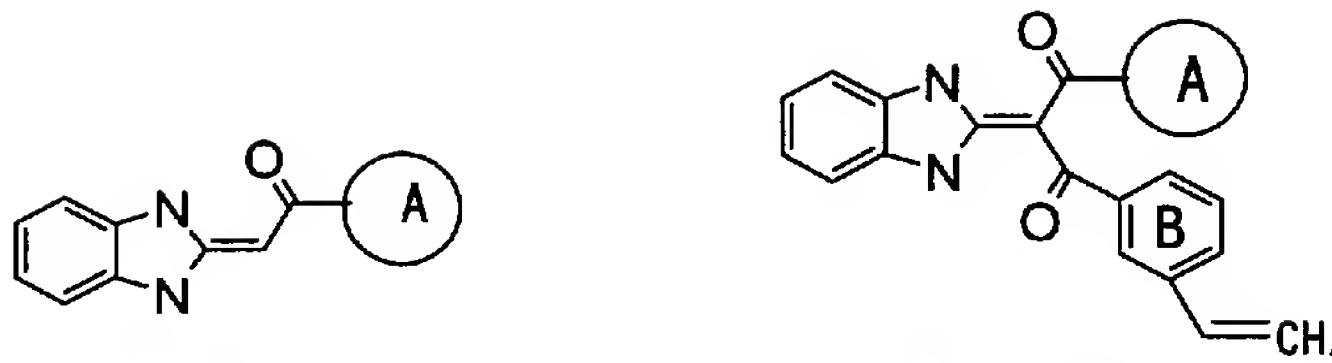
表 A

参考例 1

参考例 2

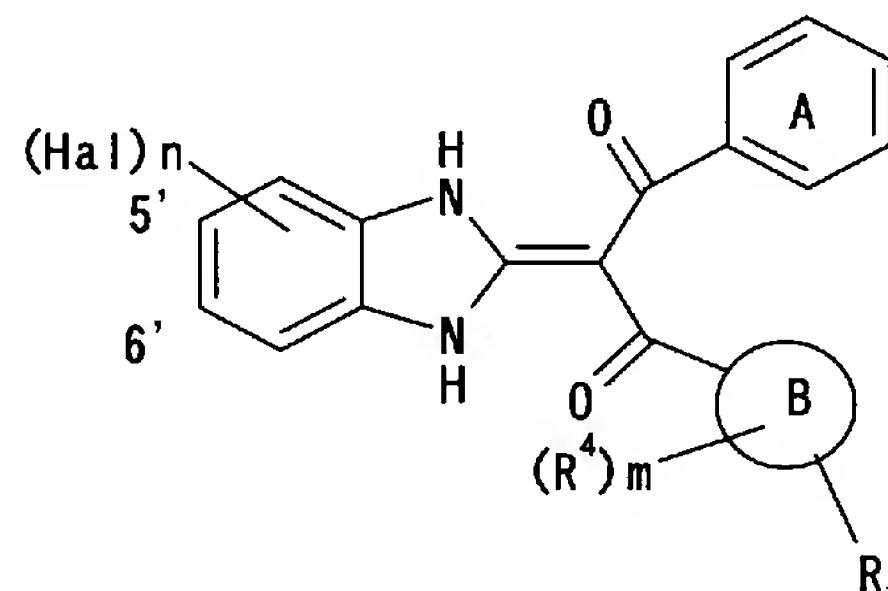
A 環の置換基	Hal	n	参考例 1	参考例 1 の物性値	参考例 2	参考例 2 の物性値
3,5-diF	—	0	1-1	公知	2-1	FA:403
2-Cl	—	0	1-2	ES+:271	2-2	ES+:401
2-F	—	0	1-3	FA: 255	2-3	ES+:385
2-Me	—	0	1-4	ES+:251, 252	2-4	ES+:381
3-F	—	0	1-5	FA: 255	2-5	FA:385
3-CN	—	0	1-6	ES+:262	2-6	ES+:392
3-OMe	—	0	1-7	ES+: 567	2-7	FA: 397
3-Me	—	0	1-8	ES+:251	2-8	ES+:381
3-Cl	—	0	1-9	ES+:271, 273	2-9	ES+:401
3-CO2Me	—	0	1-10	N1: 3.91(3H, s), 6.08(1H, s)	2-10	ES+:425
3-vinyl	—	0	1-11	FA: 263		
4-F	—	0	1-12	ES+:255	2-11	ES+:385
4-Cl	—	0	1-13	ES+:271, 273	2-12	ES+:401, 403
4-Me	—	0	1-14	ES+:251, 252	2-13	ES+:381
4-CN	—	0	1-15	FA:262	2-14	ES+:392
3-CF3-4-F	—	0	1-16	ES+:323	2-15	ES+:453
3-F-4-Cl	—	0	1-17	ES+:289	2-16	ES+:419
2-Me-3-F	—	0	1-18	ES+:269	2-17	ES+:399
2-OMe-5-F	—	0	1-19	ES+:285	2-18	ES+:415
3-Me-4-F	—	0	1-20	FA: 269	2-19	ES+:399
2-Me-5-Cl	—	0	1-21	FA: 285	2-20	ES+:415
2,3-diMe	—	0	1-22	ES+:265, 266	2-21	ES+:395, 396
3,5-diMe	—	0	1-23	FA: 263	2-22	ES+:393, 395
3-F-5-Br	—	0	1-24	FA:335:333(1:1)	2-23	FA:465
3-F-5-Cl	—	0	1-25	FA: 289	2-24	FA: 419
3-Cl-4-F	—	0	1-26	FA: 289	2-25	FA: 419
2-Cl-5-F	—	0	1-27		2-26	ES+:419
3-Br-4-F	—	0	1-28	FA:335:333(1:1)	2-27	ES+:463
3,4-diCl	—	0	1-29		2-28	ES+:435
2,3-diF	—	0	1-30	FA: 273	2-29	ES+:403
2,6-diF	—	0	1-31	ES+:273, 274	2-30	ES+:403, 404
3,4-diF	—	0	1-32	FA: 273	2-31	精製せず
3,5-diCl	—	0	1-33	FA: 305	2-32	ES+:435, 437
3-F-5-CF3	—	0	1-34	FA: 323	2-33	FA: 453
2,3,5-triF	—	0	1-35		2-34	ES+:421
3,4,5-triF	—	0	1-36	FA: 291	2-35	FA: 421
3-F-5-Cl	5'-F	1	1-37	ES+:307	2-36	ES+:437
3-F	5'-F	1	1-38	FA: 273		
3,5-diF	5'-F	1	1-39	FA:291	2-37	ES+:421
3-F-5-Cl	5',6'-diF	2	1-40	ES+:325	2-38	ES+:455
3,5-diF	5',6'-diF	2	1-41	ES+:309	2-39	ES+:439
3,5-diF	5'-Cl	1	1-42	ES+:307	2-40	精製せず
3-F-5-Cl	5'-F-6'-Cl	2	1-43	ES+:341	2-41	ES+:471
3,5-diF	5'-F-6'-Cl	2	1-44	ES+:325	2-42	ES+:455
3-SO2NMe2	—	0	1-45		2-43	ES+:474

【表 2】



表B

A 環	参考例 1	参考例 1 の物性値	参考例 2	参考例 2 の物性値
2-CF <sub>3</sub> -Py-5-yl	1-45	ES+:306	2-44	ES+:436
thiophen-2-yl	1-46	ES+:243	2-45	ES+:373
2-F-Py-4-yl	1-47	ES+:256	2-46	ES+:386
2,6-diCl-Py-4-yl	1-48	FA: 306	2-47	ES+:436
thiophen-3-yl	1-49	ES+:243	2-48	ES+:373



表C

参考例	A 環の置換基	B 環-R <sub>z</sub>	R4	Hal	m	n	物性値
2-49	3,5-diF	3-(CH=CHCO <sub>2</sub> Et)-Ph-	-	-	0	0	FA: 475
2-50	3-F	3-CH <sub>2</sub> Cl-Ph-	-	-	0	0	FA: 407
2-51	3,5-diF	3-CH <sub>2</sub> Cl-Ph-	-	-	0	0	FA: 425
2-52	3-F	3-Ac-Ph-	-	-	0	0	FN: 399
2-53	3,5-diF	3-Ac-Ph-	-	-	0	0	FA: 419
2-54	3,5-diF	5-Ac-thiophen-2-yl	-	-	0	0	FA: 425
2-55	3-F	3-(CH=CHCH <sub>3</sub> )-Ph-	2-F	-	1	0	FA: 417
2-56	3,5-diF	4-vinyl-Ph-	-	-	0	0	ESI+:403
2-57	3,5-diF	3-vinyl-Ph-	6-F	-	1	0	ESI+:421
2-58	3,5-diF	4-vinyl-Ph-	-	5'-F	0	1	ESI+:421
2-59	3,5-diF	2-vinyl-Ph-	-		0	0	ESI+:403
2-60	3,5-diF	3-vinyl-Ph-	2-F		1	0	ESI+:421
2-61	3,5-diF	3-vinyl-Ph-	4-F		1	0	ESI+:421
2-62	3,5-diF	3-vinyl-Ph-	5-F		1	0	ESI+:421
2-63	-	3-vinyl-Ph-	-		0	0	ESI+:367
2-64	3-F	3-vinyl-Ph-	2-F		1	0	ESI+:403
2-65	3-F	3-vinyl-Ph-	4-F		1	0	ESI+:403
2-66	3,5-diF	3-CH=cPr-Ph-	-		0	0	ESI+:429
2-67	3-F	3-CH=cPr-Ph-	-		0	0	ESI+:411
2-68	3-F	3-vinyl-Ph-	2,4-diF		2	0	ESI+:421

参考例 3

4-クロロ-5-フルオロベンゼン-1,2ジアミン 4.68 g を含むエタノール溶液 50ml 中に、エタノール 10ml に溶かしたオルト酢酸エチル 4.96 g を加え、4 時間加熱環流した。反応液を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルムメタノール (10:1) 溶出部より、5-クロロ-6-フルオロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾールを 2.10 g (39%) 得た。 ES+:185

参考例 4

テトラメチルピペリジン4.73mlを含むテトラヒドロフラン溶液100mlに、-78°C下、1.59Mのn-ブチルリチウム-テトラヒドロフラン溶液17.62mlを滴下した。-10°Cで10分間攪拌した後、-78°Cへ冷却し、テトラヒドロフラン20mlに溶かした2,4-ジフルオロ安息香酸tert-ブチル5.00gを加え、1時間攪拌した。続いて、ジメチルホルムアミド7.23mlを滴下し1時間攪拌した後、酢酸5.34mlを加え室温へ昇温した。適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(20:1~10:1)溶出部より、2,4-ジフルオロ-3-ホルミル安息香酸tert-ブチル(参考例4-1)を5.65g(100%)得た。

N2: 1.60(9H, s), 7.04(1H, m), 8.14(1H, m), 10.38(1H, s)

同様にして2-フルオロ-3-ホルミル安息香酸tert-ブチル(参考例4-2)を得た。FA: 225

N2 1.62(s, 9H) 7.32(t, 1H, J=8) 8.00-8.15(m, 2H) 10.42(s, 1H)

### 【0018】

#### 参考例5

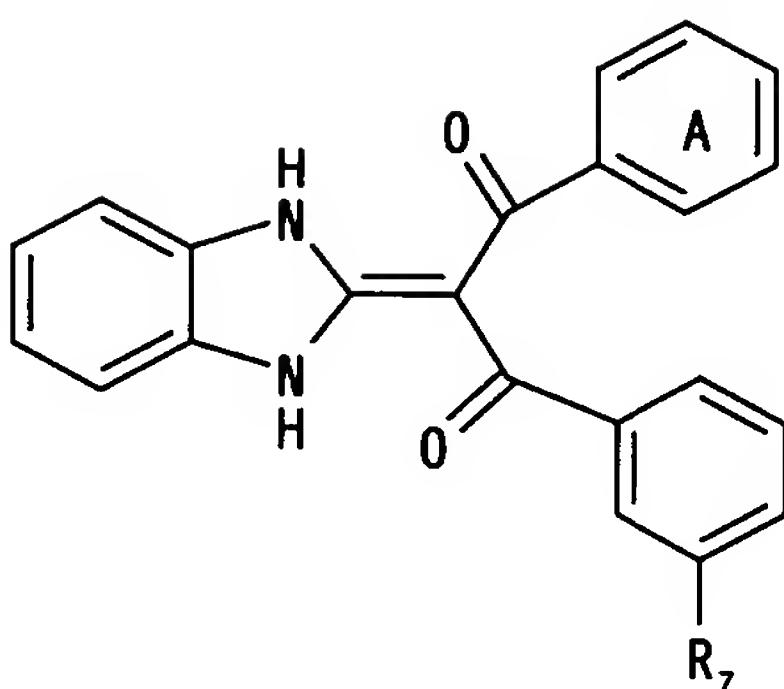
メチルトリフェニルホスホニウムヨージド8.13gを含むテトラヒドロフラン溶液90mlに、-78°C下、1.59Mのn-ブチルリチウム-テトラヒドロフラン溶液9.50mlを滴下した。0°Cで10分間攪拌した後、-78°Cへ冷却し、テトラヒドロフラン10mlに溶かした2,4-ジフルオロ-3-ホルミル安息香酸tert-ブチル2.44gを加えた。40分後、室温へ昇温し1時間攪拌し、適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(50:1)溶出部より、2,4-ジフルオロ-3-ビニル安息香酸tert-ブチル(参考例5-1)を1.20g(50%)得た。ES-: 239

同様にして、以下の参考例5-2、5-3及び、表Dに示される化合物を得た。

参考例5-2 2-フルオロ-3-プロペ-1-エン-1-イル安息香酸tert-ブチル EI: 236

参考例5-3 3-(シクロプロピリデンメチル)安息香酸メチル、FA: 189

【表 3】



表D

参考例	A環の置換基	Rz	物性
5-4	3-F	-CH=C(Me)2	FA: 413
5-5	3-F	-CH=CH(Me)	FA: 399
5-6	3-F	-CH=CHCN	FA: 410
5-7	3-F	-CH=CH-Ph	ES+:461
5-7	3,5-diF	-C(=CH2)-Me	精製せず
5-8	3-F	-CH=CH-iPr	FA:427
5-9	3-F	-CH=CHCH2OMe	ES+:429
5-10	3,5-diF	-CH=CHEt	ES+:431
5-11	3-F	-CH=CHCH2N(Me)2	ES+:442
5-12	3-F	-CH=CH-cBu	ES+:439
5-13	3,5-diF	-CH=CH-cHex	ES+:485
5-14	3-F	-CH=CH-cPr	FA:425

## 参考例 6

2,4-ジフルオロ-3-ビニル安息香酸 *tert*-ブチル 1.33 g を含むジクロロメタン溶液 30m l 中に、トリフルオロ酢酸 4.27m l を加え、5時間攪拌した。溶媒留去後、適量の精製水および飽和重曹水溶液を注ぎ、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1M の塩酸水溶液を pH 1 になるまで加え、ジエチルエーテルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、2,4-ジフルオロ-3-ビニル安息香酸(参考例 6-1)を 964 mg (95%) 得た。

N<sub>2</sub>: 7.93 (1H, m), 6.98 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J=12Hz, 18Hz), 6.11 (1H, dd, J=1Hz, 18Hz), 5.68 (1H, dd, J=1Hz, 12Hz)

同様にして、2-フルオロ-3-プロペ-1-エン-1-イル安息香酸(参考例 6-2)を得た。 FN: 179

## 参考例 7

3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンズアルデヒド 300 mg およびアセトン 69 μl を含むテトラヒドロフラン溶液 10m l 中に、-78°C 下、1.0M のナトリウムヘキサメチレンジシラザンテトラヒドロフラン溶液を滴下し、15分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (2:1~1:2) 溶出部より、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1-ヒドロキシ-3-オキソブチル)フェニル] プロパン-1,3-ジオン(参考例 7-1)を 184 mg (53%) 得た。 ES+:445

同様にして、1-{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンゾイル}-2-ヒドロキシプロピルアセテート(参考例 7-2)を得た。 ES+:459

## 参考例 8

1-(3-アセチルフェニル)-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン 4.18 gを含む酢酸溶液80 ml中に臭素0.57 mlを徐々に滴下後、25%臭化水素一酢酸溶液5 mlを添加しそのまま約1時間室温攪拌した。減圧下にて溶媒留去して生じた残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルにて数回抽出後、得られた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮することにより、 $\alpha$ -ブロモケトン中間体を得た。この中間体は精製することなくDMSO 50 ml中に溶解させ、酢酸カリウム 2.16 gを添加後、約4時間室温攪拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 溶出部より緑黄色発泡体 2-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-オキソエチルアセテート 2.62 g (55%)を得た。FA:477

## 参考例 9

テトラブチルアンモニウムフルオリド7.8gとモレキュラーシープ4A 24gを含むテトラヒドロフラン溶液25mLをアルゴン雰囲気下室温にて12時間攪拌した。0°Cに冷やした後、3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンズアルデヒド300mgとジフェニル(2,2,2-トリフルオロエチル)fosfinオキシド1.7gを含むテトラヒドロフラン溶液20mLを滴下した。室温で5時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を水洗、無水硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン (1:3) 溶出部より黄色粉末 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-[(1Z)-3,3,3-トリフルオロプロブ-1-エン-1-イル]フェニル}プロパン-1,3-ジオンを得た。201mg (57%) FA:453

### 【0019】

## 参考例 10

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン 2.11 gを含むジクロロメタン溶液20ml中に、二酸化マンガン13.55gを加え、4.5時間攪拌した。セライトろ過、濃縮の後、生じた残渣をヘキサン-酢酸エチルにより結晶化し、3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]ベンズアルデヒドを1.09 g (52%) 得た。FA: 405

## 参考例 11

3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸エチル5.46gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、0°Cに冷却した後、1N水酸化ナトリウム水溶液40.8mlをゆっくり加えた。室温に昇温し、さらに17時間攪拌した。テトラヒドロフランを留去した後、残渣を0°Cに冷却し、PH3-4になるまで酢酸をゆっくり加えた。ジエチルエーテルで抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮し、T01で3回共沸することにより、3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸(参考例11-1) 4.66g (95%)を得た。FN:239

同様にして表Eに示される化合物を製造した。なお、参考例11-6から11-11の化合物は、対応する光学活性な原料を用いて製造した。

## 参考例 12

1-[3-(クロロメチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン 100 mgを含むDMSO溶液2 ml中に酢酸カリウム 35 mgを添加後、室温下にて約2日間攪拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモ

ニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 溶出部より黄色油状物 90 mgを得た。これを低温化にて少量の酢酸エチル-ヘキサン (1:3) にて結晶化させることにより、黄色結晶の 3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]ベンジルアセテート(参考例12-1) 68 mg (64%)を得た。 FA: 449

同様にして 3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンジルアセテート(参考例12-2)を得た。 FA: 431

### 参考例 1 3

3-{3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]フェニル}アクリル酸エチル 1.2 g を含む THF 溶液 25 ml をアルゴンガス気流下 -78°C まで冷却し、1.0M ジイソブチルアルミニウムヒドリド-T<sub>0</sub>l 溶液 5.5 ml を徐々に滴下後、0°C にて約 2 時間攪拌した。再度 -78°C まで冷却し同量の還元剤を滴下後、徐々に室温まで昇温させ約 40 分間攪拌させた。反応液を -30°C 以下まで冷却し、少量のメタノールおよび精製水を添加して生じた不溶物を適量の酢酸エチルとともに洗浄し濾去した。濾液の分液操作により得られた有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 溶出部より黄色発泡体の 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(3-ヒドロキシプロプ-1-エン-1-イル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン 0.58 g (53%)を得た。 FA: 433

### 参考例 1 4

3-ヨード安息香酸 7.44 g およびアクリル酸エチル 3.9 ml を含むアセトニトリル溶液 50 ml 中に、酢酸パラジウム 104 mg およびトリエチルアミン 5 ml を順次添加後、封管中 100°C 下にて約 12 時間加熱させた。放冷後、適量のメタノールおよび酢酸エチルで洗浄しながら触媒を濾去し、濾液を減圧留去した。生じた粗結晶を少量のエタノールにて再結晶化することにより、白色結晶の 3-(3-エトキシ-3-オキソプロプ-1-エン-1-イル)安息香酸 5.82 g (88%)を得た。 FA: 221

### 参考例 1 5

4-(3-ブロモフェニル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン 1g をテトラヒドロフラン溶液 18 ml に溶解し、-78°C に冷却した後、n-ブチルリチウム 1.57M ヘキサン溶液 2.35 ml を 1 時間かけて滴下した。滴下終了後、さらに 30 分攪拌した。-78°C にて炭酸ガスを過剰量加えた後、室温に昇温した。塩化アンモニウム水溶液を反応液に注ぎクロロホルムメタノール (5:1) で 10 回抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)にて精製し、3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル)安息香酸 550 mg (63%)を得た。 FA: 237

### 【0020】

### 参考例 1 6

(-)-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロ安息香酸エチル 5.71 g を 2,2-ジメトキシプロパン 30 ml に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 476 mg を加え室温下 30 分攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製し、(-)-3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-2-フルオロ安息香酸エチル(参考例16-1) 5.46 g (81%)を得た。 FA: 269

同様にして対応する光学活性な原料を用いて表 E に示される化合物を製造した。

### 参考例 1 7

3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸エチル 12.76 g を T<sub>0</sub>l 溶液 50 ml に溶解し、トリブチル(ビニ

ル)スズ15.8ml、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム236mgおよびtri-tert-ブチルホスフィン10wt%ヘキサン溶液1.25mlを順次添加し、アルゴン雰囲気下室温にて13時間攪拌した。ジエチルエーテル300mlで希釈後、フッ化カリウム25gと精製水5mlを加えて30分間攪拌し、桐山ロートで不溶物をろ過した後、母液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=40:1)にて精製し、2-フルオロ-3-ビニル安息香酸 エチル(参考例17-1)10.3g(97%)を得た。

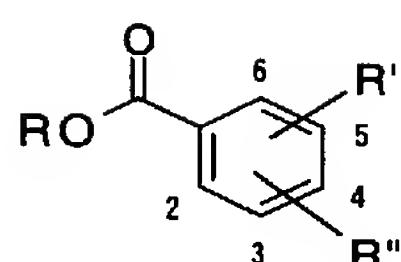
同様にして表Eに示される化合物を製造した。

#### 参考例18

AD-mix  $\beta$  74.3gをtert-ブタノール265mlと精製水265mlの混合溶媒に加え、室温にて30分かけて溶解した。0°Cに冷却した後、2-フルオロ-3-ビニル安息香酸 エチル10.3gを加え3.5時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム79.6gを加え室温下30分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、(-)-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2-フルオロ安息香酸 エチル(参考例18-1) 5.71g(47%)を得た。

同様にして表Eに示される光学活性な化合物を製造した。

【表4】



表E

参考例	R	R'	R"	物性値
11-2	H	2-F	5-vinyl	FN:165
11-3	H	2-F	3-vinyl	FN:165
11-4	H	4-F	3-vinyl	FN:165
11-5	H	3-F	5-vinyl	FN:165
11-6	H	2-Me	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	ES:-235
11-7	H	H	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	ES:-221 [α] <sub>D</sub> -46.2° (c 0.260 EtOH)
11-8	H	H	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	ES:-221 [α] <sub>D</sub> +46.0° (c 0.260 EtOH)
11-9	H	2-F	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	FN:239
11-10	H	4-F	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	FA:241
11-11	H	H	3-C=H	FN:173
16-2	Et	2-Me	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	EI: 264
16-3	Me	H	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	FA: 237
16-4	Me	H	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	FA: 237
16-5	Et	2-F	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	FA:269
16-6	Et	4-F	3-((2,2-diMe)-1,3-dioxoran-4-yl)	FA:269
17-1	Et	2-F	3-vinyl	EI:194
17-2	Et	4-F	3-vinyl	FA:195
17-3	Et	3-F	5-vinyl	EI:194
17-4	Et	2-Me	3-vinyl	N2:7.18-7.70(3H, m), 7.01(1H, dd, J=11Hz, 17Hz), 5.59(1H, dd, J=1Hz, 17Hz), 5.35(1H, dd, J=1Hz, 11Hz), 4.36(2H, q, J=7Hz), 2.51(3H, s), 1.39(3H, t, J=7Hz)
18-1	Et	2-F	3-(1,2-diOH-Et)-	FA:229
18-2	Et	2-Me	3-(1,2-diOH-Et)-	N2:7.19-7.65(3H, m), 5.09(1H, m), 4.33(2H, q, J=7Hz), 3.45-3.71(4H, m), 2.42(3H, s), 1.37(3H, t, J=7Hz)
18-3	Me	H	3-(1,2-diOH-Et)-	N2:7.95-8.05(2H, m), 7.41-7.60(2H, m), 4.89(1H, m), 3.92(3H, s), 3.62-3.84(2H, m), 2.87(1H, d, J=3Hz), 2.29(1H, m)
18-4	Me	H	3-(1,2-diOH-Et)-	N2:7.95-8.05(2H, m), 7.42-7.61(2H, m), 4.89(1H, m), 3.92(3H, s), 3.62-3.84(2H, m), 2.83(1H, d, J=3Hz), 2.25(1H, m)
18-5	Et	4-F	3-(1,2-diOH-Et)-	FA:229

## 【0021】

## 実施例1

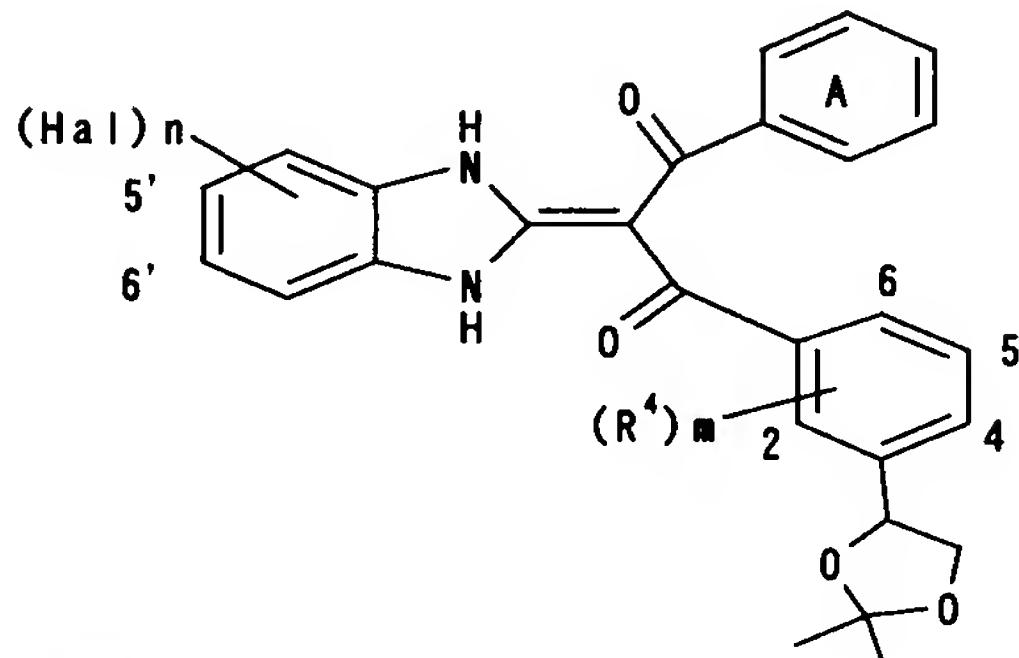
(1) チオニルクロライド0.80 ml, ベンゾトリアゾール1.31 gの攪拌溶液にジクロロメタン5 mlを加え、酸クロリド化試薬を調製した。続いて、(-)-3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)安息香酸1.96 gを含むジクロロメタン溶液90ml中に、上記で調製した試薬を加え、10分間室温で攪拌した。生成した塩酸塩をろ過後、ろ液に無水硫酸マグネシウムを加えた。ろ過、濃縮の後、酸クロリド化合物を得た。

(2) 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)エタノン933 mgおよびトリエチルアミン1.28 mlを含むジグライム溶液10ml中に、70°C下、ジグライム10 mlに溶かした(1)で得られた酸クロリド化試薬を滴下した。続いて、100°Cへ昇温し精製水を66 μl加えた後、40分間加熱環流した。室温へ冷却後、適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(6:1)溶出部より、(-)

-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン（実施例1-1）を1.68 g (100%) 得た。

同様にして対応する光学活性な原料を用い、表Fに示される化合物を製造した。

【表5】



表F

実施例	A環の置換基	R4	Hal	m	n	物性値
1-1	3-F	—	—	0	0	ES+: 459
1-2	3-F	2-F	—	1	0	FA:477
1-3	3-CN	2-F	—	1	0	FA:484
1-4	2-Me	2-F	—	1	0	FA:473
1-5	3-Me	2-F	—	1	0	FA:473
1-6	2-Cl	2-F	—	1	0	ES+ :493
1-7	2-F	2-F	—	1	0	FA:477
1-8	—	2-F	—	1	0	FA:459
1-9	3-Cl	2-F	—	1	0	FA:493
1-10	3-F	—	—	0	0	精製せず
1-11	3-F	4-F	—	1	0	精製せず
1-12	3-F	2-Me	—	1	0	精製せず
1-13	3-F	2-F	5'-F	1	1	精製せず
1-14	3-MeO	2-F	—	1	0	精製せず
1-15	3,5-diF	4-F	—	1	0	精製せず
1-16	2-Cl	4-F	—	1	0	精製せず

## 実施例 2

N-メチルモルホリン-N-オキシド72 mgを含むTHF(12 ml)-精製水(3 ml)溶液中に、0.08M四酸化オスミウム-t-ブタノール溶液0.5 mlおよび1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-ビニルフェニル)プロパン-1,3-ジオン0.82 gを順次添加後、室温下にて約2時間攪拌させた。反応液を約1/4量まで濃縮し、適量の亜硫酸ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出した。得られた有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルムメタノール(80:1)溶出部より淡黄色結晶の1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン（実施例2-1）0.83 g (69%)を得た。

同様にして表G及びHに示される化合物を製造した。

【表6】

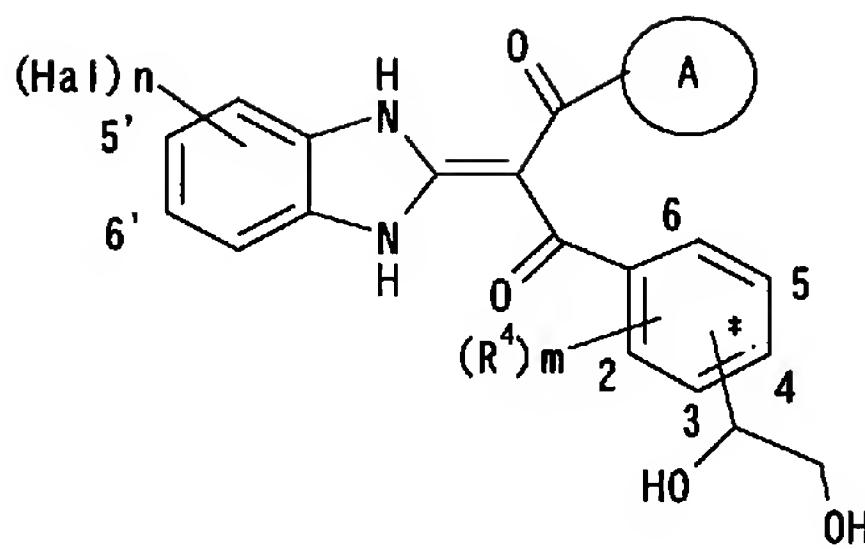


表 G

実施例	A 環	*位置	R4	Hal	m	n	物性値
2-1	3,5-diF-Ph	3	—	—	0	0	FA: 437
2-2	3-F-5-CF3-Ph	3	—	—	0	0	FA: 487
2-3	3-Cl-5-F-Ph	3	—	—	0	0	FA: 453
2-4	3,4,5-triF-Ph	3	—	—	0	0	FA: 455, N1: 3.26-3.29(2H, m), 4.43(1H, dd, J=4,6), 4.72(1H, t, J=6), 5.20(1H, d, J=4), 7.08-7.32(8H, m), 7.73-7.77(2H, m), 13.12(2H, s). mp: 139-140°C
2-5	3,5-diF-Ph	3	—	5'-F	0	1	FA: 455
2-6	3,5-diF-Ph	3	—	5',6'-diF	0	2	FA: 473
2-7	3-F-Ph	3	—	—	0	0	FA: 419
2-8	3,5-diCl-Ph	3	—	—	0	0	FA: 469
2-9	3,4-diF-Ph	3	—	—	0	0	FA: 437
2-10	2,6-diCl-Py-4-yl	3	—	—	0	0	FA: 470
2-11	2,6-diF-Ph	3	—	—	0	0	FA: 437
2-12	3,5-diF-Ph	3	—	6'-Cl,5'-F	0	2	FA: 489
2-13	4-F-Ph	3	—	—	0	0	FA: 419
2-14	3-Cl-5-F-Ph	3	—	5'-F	0	1	FA: 471
2-15	3-MeO-Ph	3	—	—	0	0	FA: 431
2-16	3-Cl-4-F-Ph	3	—	—	0	0	FA: 453
2-17	4-CN-Ph	3	—	—	0	0	FA: 426
2-18	3-Br-5-F-Ph	3	—	—	0	0	FA: 499, 497(1:1)
2-19	3,5-diF-Ph	4	—	—	0	0	ES+: 437
2-20	3,5-diF-Ph	3	6-F	—	1	0	FA: 455, N1: 4.40(1H, t, J=5.8Hz), 4.73(1H, m), 5.22(1H, m), 6.77(1H, t, J=8.8Hz), 6.87(2H, m), 6.95(1H, m), 7.10(1H, m), 7.16(1H, m), 7.32(2H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s), mp: 128-129°C
2-21	2-Cl-Ph	3	—	—	0	0	FA: 435
2-22	thiophen-3-yl	3	—	—	0	0	FA: 407
2-23	3,5-diMe-Ph	3	—	—	0	0	FA: 429
2-24	2,3-diMe-Ph	3	—	—	0	0	FA: 429
2-25	2-F-Py-4-yl	3	—	—	0	0	FA: 420
2-26	thiophen-2-yl	3	—	—	0	0	FA: 407
2-27	3,5-diF-Ph	4	—	5'-F	0	1	FA: 455
2-28	3,5-diF-Ph	3	—	5'-Cl	0	1	FA: 471
2-29	3-Cl-5-F-Ph	3	—	6'-Cl, 5'-F	0	2	FA: 505
2-30	3,5-diF-Ph	2	—	—	0	0	FA: 437
2-31	3-MeOCO-Ph	3	—	—	0	0	FA: 459
2-32	3-Cl-6-Me-Ph	3	—	—	0	0	FA: 449
2-33	4-F-3-Me-Ph	3	—	—	0	0	FA: 433
2-34	3-Cl-5-F-Ph	3	—	5',6'-diF	0	2	FA: 489
2-35	2-CF3-Py-5-yl	3	—	—	0	0	FA: 470
2-36	3-N(Me)2SO2-Ph	3	—	—	0	0	FA: 508

【表7】

表Gの続き

実施例	A環	*位置	R4	Hal	m	n	物性値
2-37	3,5-diF-Ph	3	2-F	—	1	0	FA:455, N1:3.15(1H, m), 3.32(1H,m), 4.64(1H, m), 4.79(1H, m), 5.26(1H, m), 6.88-6.95(4H, m), 7.11(1H, t, J=6.3Hz), 7.27(1H, t, J=6.3Hz), 7.32(2H, m), 7.75(2H, m), 13.18(2H, s), mp:218-219°C
2-38	3,5-diF-Ph	3	4-F	—	1	0	FA:455, N1:3.24(2H, m), 4.68(1H, m), 4.84(1H, t, J=5.9Hz), 5.38(1H, d, J=4.8Hz), 6.88-6.90(3H, m), 6.96(1H, m), 7.26-7.32(3H, m), 7.44(1H, m), 7.73(2H, m), 13.09(2H, s), mp:202-203°C
2-39	3,5-diF-Ph	3	5-F	—	1	0	FA:455
2-40	3-F-6-MeO-Ph	3	—	—	0	0	FA:449
2-41	3-F-2-Me-Ph	3	—	—	0	0	FA:433
2-42	3-Me-Ph	3	—	—	0	0	FA:415
2-43	4-Cl-3-F-Ph	3	—	—	0	0	FA:453
2-44	4-F-3-CF3-Ph	3	—	—	0	0	FA:487
2-45	3-CN-Ph	3	—	—	0	0	FA:426
2-46	3-Br-4-F-Ph	3	—	—	0	0	FA:499, 497(1:1)
2-47	3,4-diCl-Ph	3	—	—	0	0	FA:469
2-48	2,3,5-triF-Ph	3	—	—	0	0	FA:455 N1:4.44(1H, m), 4.72(1H, t, J=6Hz), 5.18(1H, d, J=4Hz), 6.89(1H, m), 7.08-7.22(4H, m), 7.29-7.35(3H, m), 7.76(2H, dd, J=3Hz,6Hz), 13.19(2H, s) mp:127-129°C
2-49	Ph	3	—	—	0	0	FA:401
2-50	3-Cl-Ph	3	—	—	0	0	FA:435
2-51	4-Cl-Ph	3	—	—	0	0	FA:435
2-52	2-Me-Ph	3	—	—	0	0	FA:415
2-53	4-Me-Ph	3	—	—	0	0	FA:415
2-54	3-F-Ph	3	2-F	—	1	0	FA:437
2-55	3-F-Ph	3	4-F	—	1	0	FA:437
2-56	2-Cl-5-F-Ph	3	—	—	0	0	FA:453
2-57	2-F-Ph	3	—	—	0	0	FA:419
2-58	2,3-diF-Ph	3	—	—	0	0	FA:437 N1:4.42(1H, m), 4.69(1H, t, J=6Hz), 5.14(1H, d, J=4Hz), 6.86-7.34(9H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s) mp:129-131°C
2-59	3-F-Ph	3	2,4-diF	—	2	0	FA:455

【表 8】

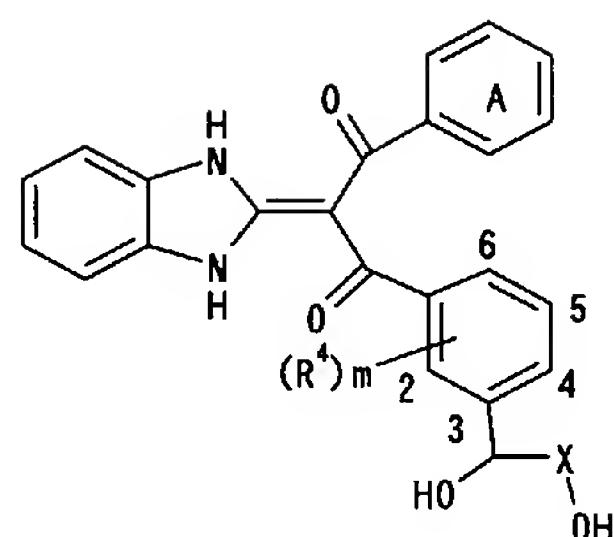


表 H

実施例	A 環の置換基	R4	X	m	物性値
2-60	3,5-diF	—	1,1-cPr-diyl	0	FA:463
2-61	3,5-diF	—	-CH(EtOCO)-	0	FA: 509
2-62	3,5-diF	—	-CH(HOCH2)-	0	FA: 467, N1: 2.93-3.00(1H, m), 3.23-3.39(2H, m), 4.38-4.45(2H, m), 4.50(1H, d, J=6), 5.01(1H, d, J=6), 6.89-6.95(3H, m), 7.05-7.22(3H, m), 7.29-7.32(3H, m), 7.71-7.74(2H, m), 13.07(2H, s). mp: 187-188°C
2-63	3-F	—	1,1-cPr-diyl	0	FA:445
2-64	3-F	—	-C(Me)2-	0	FA: 447
2-65	3-F	—	-CH(Me)-	0	FA: 433, N1: 0.62-0.77(3H, m), 3.46-3.59(1H, m), 4.10-4.38(1H, m), 4.42-4.60(1H, m), 4.99-5.11(1H, m), 6.87-6.93(1H, m), 6.99-7.32(9H, m), 7.70-7.74(2H, m), 13.06(2H, s). mp: 122-123°C
2-66	3-F	—	-CH(CN)-	0	FA: 444
2-67	3-F	—	-CH(Ph)-	0	FA:495
2-68	3-F	—	-CH(i-Pr)-	0	ES+:461
2-69	3-F	—	-CH(MeOCH2)-	0	ES+:463
2-70	3,5-diF	—	-CH(Et)-	0	ES+:465
2-71	3-F	—	-CH[N(Me)2 CH2]-	0	FA:476
2-72	3-F	—	-CH(cBu)-	0	FA:473
2-73	3,5-diF	—	-CH(cHex)-	0	FA:519
2-74	3-F	—	-CH(cPr)-	0	FA:459
2-75	3-F	2-F	-CH(Me)-	1	FA:451
2-76	3-F	—	-CH(CF3)-	0	FA:487
2-77					ES+:491
2-78					FA:451

実施例 3

2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン 0.21 g およびオルト酢酸メチル 0.3 g を含む THF 溶液 6 ml 中にピリジニウム p-トルエンスルホナート 63 mg を添加後、室温下にて約 30 分間攪拌させた。溶媒留去後、残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮させた。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 溶出部より淡黄色発泡体の 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-メトキシ-2-メチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]プロパン-

1,3-ジオン（実施例3-1） 162 mg (68%)を得た。

同様にして、表 I に示される化合物を製造した。

【表 9】

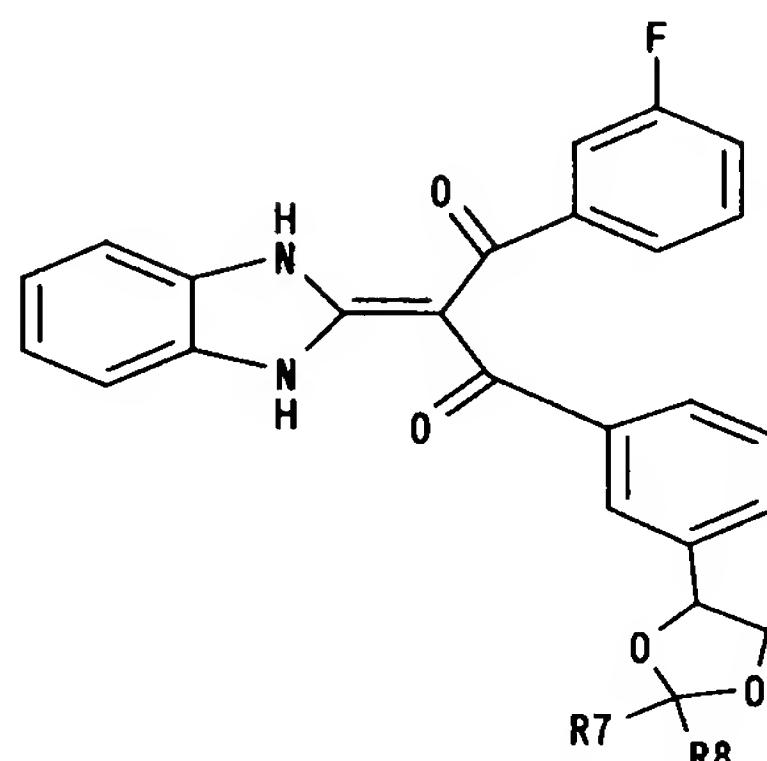


表 I

実施例	R7	R8	物性値
3-1	MeO	Me	FA: 475, N1: 1.52-1.58(3H, s), 3.23-3.32(3H, m), 3.35-3.46(1H, m), 4.25-4.39(1H, m), 5.00-5.14(1H, m), 6.89-6.94(1H, m), 7.01-7.19(5H, m), 7.25-7.35(4H, m), 7.71-7.76(2H, m), 13.13(2H, s).
3-2	MeO	H	FA: 461, N1: 3.26-3.33(3H, m), 3.35-3.51(1H, m), 4.28-4.33(1H, m), 4.96-5.14(1H, m), 5.90-6.00(1H, m), 6.89-6.93(1H, m), 7.00-7.18(5H, m), 7.23-7.34(4H, m), 7.72-7.75(2H, m), 13.13(2H, s).
3-3	vinyl	H	FA: 457
3-4	EtO	Et	FA: 503

【0022】

#### 実施例 4

(-) -2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン 1.68 g を含むメタノール溶液 20ml 中に p-トルエンスルホン酸 1 水和物 560 mg を加え、18時間室温で攪拌した。適量の精製水および飽和重曹水溶液を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:1~1:3) 溶出部より、(-)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン（実施例4-1）を 640 mg (42%) 得た。

同様にして、対応する光学的に活性な原料を用い、表 J に示される化合物を製造した。

【表 10】

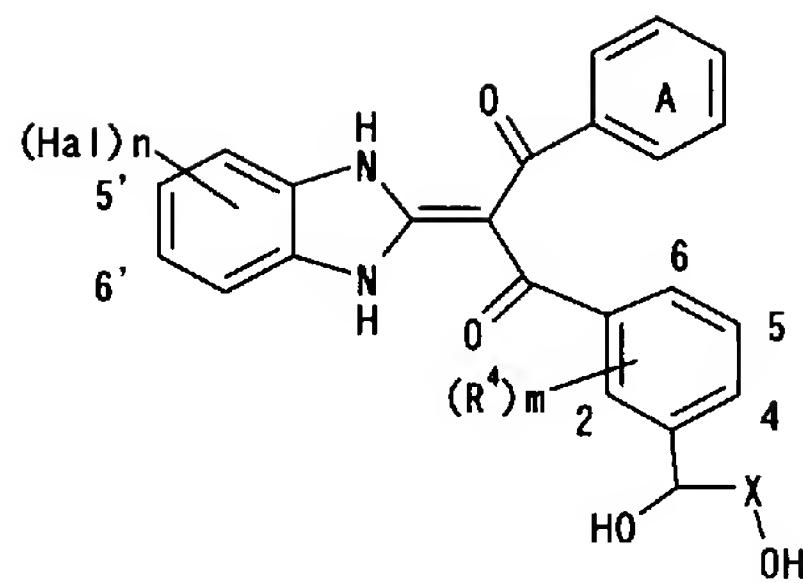


表 J

実施例	A 環の置換基	R4	X	Hal	m	n	物性値
4-1	3-F	—	-CH2-	—	0	0	FA:419 N1:4.40(1H, m), 4.68(1H, t, J=6Hz), 5.15(1H, d, J=4Hz), 6.87-7.32(10H, m), 7.73(2H, m), 13.09(2H, s) mp: 190-191°C
4-2	3,5-diF	—	-(CH2)2-	—	0	0	FA:451
4-3	3-F	—	-CH2-	—	0	0	FA:419
4-4	3-F	4-F	-CH2-	—	1	0	FA:437 N1:4.66(1H, m), 4.82(1H, t, J=6Hz), 5.37(1H, d, J=5Hz), 6.82-7.46(9H, m), 7.73(2H, m), 13.08(2H, s) mp: 127-128°C
4-5	3-F	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:437, N1:3.11(1H, m), 3.31(1H, m), 4.62(1H, m), 4.77(1H, t, J=5.9Hz), 5.23(1H, d, J=4.4Hz), 6.88-6.96(2H, m), 6.99(1H, m), 7.06-7.11(3H, m), 7.19(1H, m), 7.31(2H, m), 7.75(2H, m), 13.17(2H, s), mp:199-200°C [α]D -9.7° (c 0.340 EtOH)
4-6	3-F	2-Me	-CH2-	—	1	0	FA:433 N1:4.61(1H, bs), 4.71(1H, t, J=6Hz), 5.02(1H, bs), 6.83-7.14(7H, m), 7.31(2H, m), 7.75(2H, m), 13.18(2H, s) mp:139-141°C
4-7	2-Cl	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:453
4-8	2-F	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:437
4-9	—	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:419
4-10	3-Cl	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:453 N1:4.63(1H, m), 4.78(1H, t, J=6Hz), 5.24(1H, d, J=4Hz), 6.90-7.34(9H, m), 7.76(2H, m), 13.18(2H, s) mp: 139-140°C
4-11	3-F	2-F	-CH2-	5'-F	1	1	FA: 455, N1: 3.11(1H, br), 3.32(1H, br), 4.62(1H, br), 4.78(1H, t, J=6), 5.23(1H, d, J=5), 6.88-7.01(3H, m), 7.08-7.11(3H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.52-7.55(1H, m), 7.72-7.75(1H, m), 13.22(2H, s). mp: 208-209°C
4-12	3-CN	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:444
4-13	3-MeO	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:449
4-14	2-Me	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:433
4-15	3-Me	2-F	-CH2-	—	1	0	FA:433
4-16	3,5-diF	4-F	-CH2-	—	1	0	FA:455 N1:4.68(1H, m), 4.85(1H, m), 5.40(1H, d, J=4Hz), 6.88-7.02(4H, m), 7.26-7.33(3H, m), 7.45(1H, dd, J=2Hz,7Hz), 7.74(2H, dd, J=3Hz,6Hz), 13.10(2H, s) mp:147-149°C
4-17	2-Cl	4-F	-CH2-	—	1	0	FA:453 N1:4.66(1H, m), 4.81(1H, m), 5.34(1H, d, J=5Hz), 6.77(1H, m), 6.99-7.03(3H, m), 7.13-7.18(2H, m), 7.32(2H, dd, J=3Hz,6Hz), 7.42(1H, m), 7.75(2H, dd, J=3Hz,6Hz), 13.20(2H, s) mp:135-137°C

【0023】

実施例 5

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-{3-[1-ヒドロキシ-2-(メチルスルファニル)エチル]フェニル}プロパン-1,3-ジオン 0.11 gを含むクロロホルム溶液中に77%含有3-クロロ過安息香酸0.13 gを添加し、室温下にて約30分間攪拌させた。反応液に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸

マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルムメタノール(100:1)溶出部より黄色発泡体の1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[1-ヒドロキシ-2-(メチルスルホニル)エチル]フェニルプロパン-1,3-ジオン 85 mg(71%)を得た。ES+: 499

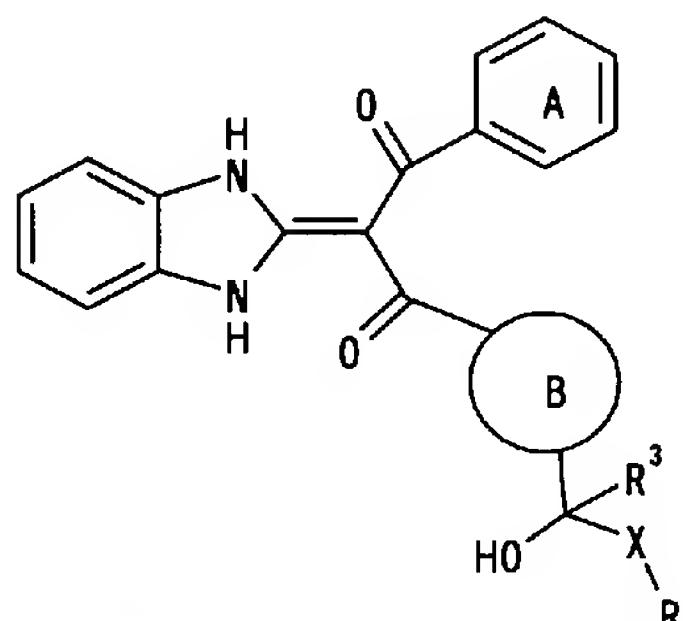
### 【0024】

#### 実施例6

2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1-ヒドロキシ-3-オキソブチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン 184 mgを含むエタノール溶液10ml中に、-10°C下、水素化ホウ素ナトリウムを加え、30分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~1:3)溶出部より、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,3-ジヒドロキシブチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン(実施例6-1)を110 mg(60%)得た。

同様にして、表Kに示される化合物を製造した。

#### 【表11】



表K

実施例	A環の置換基	B環	R2	R3	X	物性値
6-1	3-F-Ph	phenylene-1,3-diyl	-OH	H	-CH2CH(Me)-	FA:447
6-2	3-F-Ph	phenylene-1,3-diyl	Cl	H	-CH2-	FA:437
6-3	3,5-diF-Ph	phenylene-1,3-diyl	H	Me	bond	FA: 421
6-4	3,5-diF-Ph	phenylene-1,3-diyl	-OAc	H	-CH2-	FA: 479
6-5	3,5-diF-Ph	thiophen-2,5-diyl	-OAc	H	-CH2-	精製せず
6-6	3,5-diF-Ph	phenylene-1,3-diyl	-N(Me)2	H	-CH2-	FA:464
6-7	3,5-diF-Ph	phenylene-1,3-diyl	-SMe	H	-CH2-	FA: 467
6-8	3,5-diF-Ph	phenylene-1,3-diyl	-N3	H	-CH2-	精製せず
6-9	3-F-Ph	phenylene-1,3-diyl	-OH	H	-CH(OAc)CH(Me)-	ES+:505

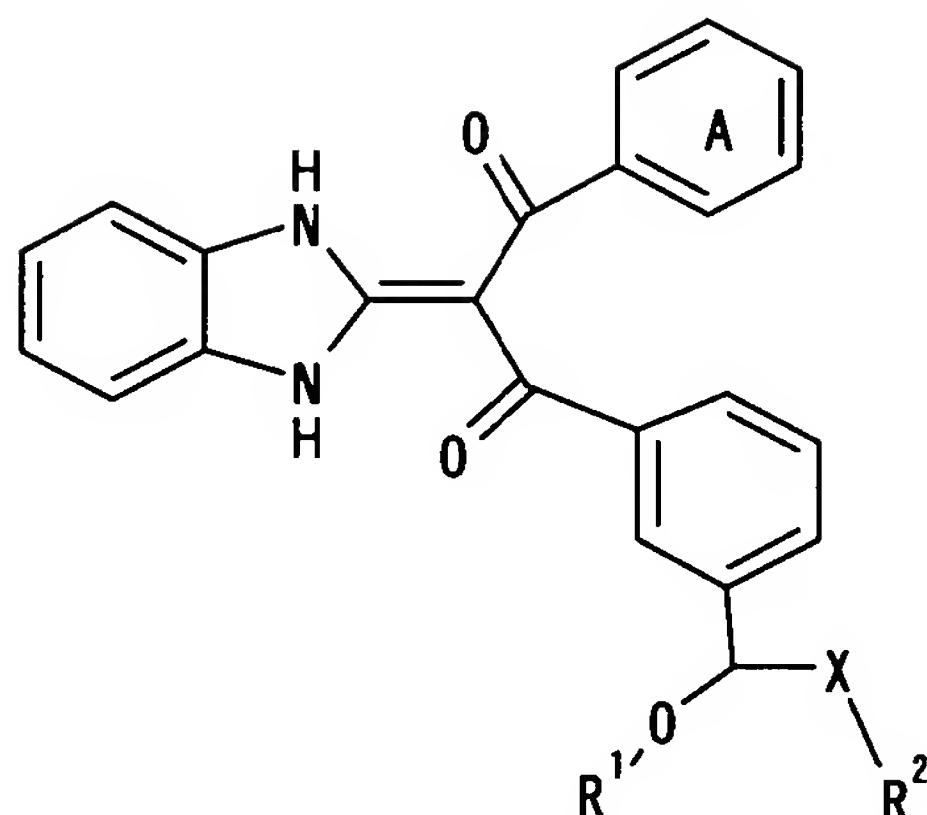
### 【0025】

#### 実施例7

2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン 200 mgおよび2-メチルプロパン酸53 μlを含むジメチルホルムアミド溶液5ml中に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物88 mg, WSCHCl1110 mg, ジメチルアミノピリジン70 mgを順次添加し、18時間室温で攪拌した。適量の精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(2:1~0:1)溶出部より、2-[3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル]-2-ヒドロキシエチル 2-メチルプロパノエート(実施例7-5)を90 mg(39%)得た。

同様にして、表Lに示される化合物を製造した。

【表12】



表L

実施例	A環の置換基	R1	R2	X	物性値
7-1	3-F	H	-OCOMe	-CH2-	FA:461
7-2	3,5-diF	H	-OH	-CH[N(Me)2CO]-	FA: 508
7-3	3-F	-COMe	-OCOMe	-CH2-	FA:503
7-4	3-F	-CO-iPr	-OCO-iPr	-CH2-	FA:559
7-5	3-F	H	-OCO-iPr	-CH2-	FA:489

## 【0026】

## 実施例8

N,N-ジメチルグリシン塩酸塩0.14 g、HOBT 0.14 g、WSC塩酸塩0.19 gおよびトリエチルアミン0.28 mlを含むDMF溶液10 ml中に2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン0.35 gを添加後、室温下にて約12時間攪拌した。反応液に適量の塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、クロロホルム-メタノール(50:1)溶出部より0.3 gの黄色発泡体を得た。これを酢酸エチル15 ml中に溶解させ、4N塩酸-酢酸エチル溶液0.5 mlを滴下し約15分間室温攪拌して生じた結晶を濾取・乾燥することにより、白色結晶の2-{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル(ジメチルアミノ)アセテート塩酸塩0.2 g(44%)を得た。 FA: 504

## 実施例9

1-[{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}(ヒドロキシ)メチル]-2-ヒドロキシプロピルアセテート104 mgを含むテトラヒドロフラン溶液10ml、メタノール溶液2ml中に、1.0Mの水酸化ナトリウム0.62mlを加え、30分間攪拌した。適量の飽和塩化アンモニウム水溶液および精製水を注ぎ酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~1:3)溶出部より、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(1,2,3-トリヒドロキシブチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン(実施例9-1)を35 mg(37%)得た。

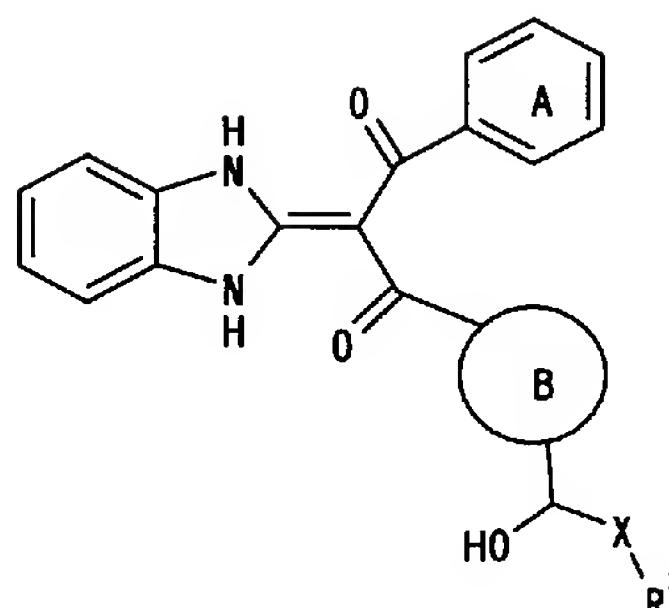
同様にして、表Mに示される化合物及び実施例9-5、9-6を製造した。

実施例9-5 2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン

FA: 389

実施例9-6 1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イ

【表13】



表M

実施例	A環の置換基	B環	R2	X	物性値
9-1	3-F	phenylene-1,3-diyl	-OH	-CH(OH)CH(Me)-	ES+:463
9-2	3,5-diF	phenylene-1,3-diyl	H	bond	FA: 407
9-3	3,5-diF	thiophen-2,5-diyl	-OH	-CH2-	FA: 443
9-4	3,5-diF	phenylene-1,3-diyl	-OH	-CH(HOCO)-	FA: 481

## 【0027】

## 実施例10

2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-[2-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン 0.25 gを含むTHF-メタノール水溶液(1:1:1) 3 ml中に、氷冷下にて過ヨウ素酸ナトリウム0.54 gを添加し、約30分間室温攪拌した。反応液に適量の飽和食塩水を注ぎ、酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、黄色発泡体のホルミル中間体を得た。これを塩化メチレン5 ml中に溶解させ、モルホリン60  $\mu$ l、酢酸0.3 mlを順次添加後、氷冷下にてトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム0.22 gを添加し、約30分間室温攪拌した。溶媒留去後、残渣に適量の重曹水を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮させた。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、酢酸エチル溶出部より黄色発泡体の2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-[2-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3-ジオキソラン-4-イル]フェニル]プロパン-1,3-ジオン 0.16 g(60%)を得た。

FA: 530

## 実施例11

2-ブロモピリジン 0.33mLをテトラヒドロフラン3mLに溶解し、-78°Cに冷却した後、n-ブチルリチウム 2.2mLを加え、同温度で30分攪拌した。この溶液を3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]ベンズアルデヒドをテトラヒドロフラン10mLに溶解した溶液に-78°Cで注いだ。ゆっくり室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液50mLを加えた。酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮することで生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=100:0から90:10)で精製した。得られた赤褐色固体を、4N-HCl/EtOAc(0.2mL)で造塩することにより、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-[ヒドロキシ(ピリジン-2-イル)メチル]フェニル]プロパン-1,3-ジオン塩酸塩 151mg(42%) (実施例11-1)を得た。 FA: 466

同様にして2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-[ヒドロキシ(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]フェニル]プロパン-1,3-ジオン塩酸塩(実施例11-2)を得た。 FA: 469

## 実施例12

1-[3-(クロロメチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン 100 mgを含むDMSO溶液2 ml中に酢酸

カリウム35 mgを添加後、室温下にて約2日間攪拌した。反応液に適量の飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで数回抽出し無水硫酸マグネシウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)溶出部より黄色油状物90 mgを得た。これを低温化にて少量の酢酸エチル-ヘキサン(1:3)にて結晶化させることにより、黄色結晶の3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]ベンジルアセテート 68 mg(64%)を得た。 FA: 449

### 【0028】

#### 実施例13

1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオンをキラルカラム: CHIRALCE L OD-H(商品名、ダイセル化学工業株式会社)、溶離液:ヘキサン/エタノール3:1を用いて常法によって分割した。保持時間が短い異性体として(+)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン(実施例13-1)FA: 437を得た。また、保持時間が長い異性体として(-)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]プロパン-1,3-ジオン(実施例13-2)を得た。 FA: 437, N1: 3.21-3.32(2H, m), 4.40-4.44(1H, m), 4.71(1H, t, J=6), 5.17(1H, d, J=4), 6.87-6.95(3H, m), 7.06-7.22(3H, m), 7.28-7.32(3H, m), 7.72-7.75(2H, m), 13.11(2H, s). mp: 189-190°C

実施例13-1 [α]<sub>D</sub> +21.3° (c 0.350 MeOH)

実施例13-2 [α]<sub>D</sub> -21.2° (c 0.367 MeOH)

#### 実施例14

1-[3-(2-アジド-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン568mgと10%バラジウム-炭素120mgを酢酸エチル50mLに加え、定圧水素雰囲気下室温にて8.5時間攪拌した。セライトリ過後濃縮し、ジエチルエーテルを加えた後、水で抽出した。水層を濃縮する事で黄色固体の1-[3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン(実施例14-1)250mg(47%)を得た。 FA: 436

同様にして2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(2-エチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン(実施例14-2)を得た。 FA: 459

#### 実施例15

1-[3-(2-アミノ-1-ヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)プロパン-1,3-ジオン137mgをピリジン10mLに溶解し、氷冷下無水酢酸35mgを加えた。室温下2.5時間攪拌した後、反応液に適量の炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出し無水硫酸ナトリウムにて乾燥および濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(30:1)溶出部より黄色発泡体のN-(2-{3-[3-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル)アセトアミド(実施例15-1)を得た。120 mg (80%) FA: 478

同様にして以下の化合物を得た。

実施例15-2 2-{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチル エチルカーボネート FA: 491

実施例15-3 1-{3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル}-2-ヒドロキシエチルアセテート FA: 461

実施例15-4 2-(アセチルオキシ)-2-[3-[2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-(3-フルオロフェニル)-3-オキソプロパノイル]フェニル]エチル(ジメチルアミノ)アセテート FA: 546

【0029】

実施例16

2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-[3-(1,2-ジヒドロキシエチル)フェニル]-3-(3-フルオロフェニル)プロパン-1,3-ジオン 300mgと1,1'-カルボニルジイミダゾール 200mgをTetrahydrofuran 17mLに溶解し、80°Cで12時間攪拌した。反応液を濃縮後、生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (10:1) 溶出部より黄色固体の2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-1-(3-フルオロフェニル)-3-[3-(2-オキソ-1,3-ジオキサン-4-イル)フェニル]プロパン-1,3-ジオンを得た。(30mg、9%) ES+: 445

実施例17

前記実施例1の方法に準じ、1-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-イリデン)-3-[3-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-イル)フェニル]プロパン-1,3-ジオンを得た。ES+: 491

【0030】

試験例1. GnRH受容体拮抗作用試験

本発明化合物のGnRH受容体拮抗作用を、特許文献1 p56記載の1. GnRH受容体拮抗作用試験方法に従い、 $^{125}\text{I}$ -D-Trp<sup>6</sup>-LHRHのヒトGnRH受容体への結合を50%阻害する濃度 (IC50値) を計算することによって評価した。

結果を表Nに示す。

試験例2. Ex vivo binding assayによる化合物血中濃度の測定

9週齢のWistar系雄性ラット(日本エスエルシー)に、0.5% Methylcellulose(MC)溶液に溶解または懸濁した被験化合物を10 mg/kgの用量で経口投与した。投与2時間後に採血し、血清を得た。

血清に同量のメタノールを添加することにより除蛋白し、適宜アッセイバッファーにて希釈した後試験例1と同様にして $^{125}\text{I}$ -D-Trp<sup>6</sup>-LHRH結合阻害率を測定した。別途作成した当該被験化合物の濃度-結合阻害に係る検量線を用いて、結合阻害率から化合物の血中濃度 ( $\mu\text{M}$ ) を計算した。

結果を表Nに示す。

【表14】

表N

試験化合物	試験例1 GnRH受容体拮抗作用(A) IC50 (nM)	試験例2 化合物血中濃度(B) 2時間値 (μM)	(B)/(A)* ×10 <sup>3</sup>
実施例2-20	0.20	1.14	5.7
実施例2-12	0.15	0.92	6.1
実施例2-50	0.12	0.88	7.3
実施例2-4	0.17	1.31	7.7
実施例2-5	0.10	0.82	8.2
実施例2-3	0.082	0.71	8.7
実施例2-7	0.19	1.65	8.7
実施例2-48	0.22	2.16	9.8
実施例4-5	0.10	1.04	10.4
実施例4-1	0.093	1.36	14.6
対照化合物1	0.95	1.49	1.6
対照化合物2	0.97	1.29	1.3
対照化合物3	0.19	0.04	0.21

対照化合物1：特許文献1に記載の実施例40

対照化合物2：特許文献1に記載の実施例251

対照化合物3：特許文献1に記載の実施例239

\*: 化合物の血中濃度(B)とGnRH受容体拮抗作用(A)の比を示す。

生体内におけるGnRH受容体拮抗剤の作用の強さは、血中への移行性とin vitroの受容体阻害活性に依存し、血中への移行性とin vitroの受容体阻害活性の比の値が大きい化合物ほど、生体内においてより強い薬効を有すると推定される。

本発明化合物は、特許文献1に開示される化合物に比して同等以上のGnRH受容体拮抗作用を有し、更に血中への移行性を考慮した(B)/(A)の値から、生体内でより優れた薬効発現が期待できることが確認された。

### 試験例3. GnRH誘発血中テストステロン上昇反応に対する拮抗作用試験

特許文献1 p57の「2. GnRH誘発血中テストステロン上昇反応に対する拮抗作用試験」に記載される方法を用いて本発明化合物のin vivoにおけるGnRH受容体拮抗作用を評価した。本発明化合物は良好な作用を有する。また、実施例2-7のプロドラッグ体である実施例3-1及び3-2は、同量の実施例2-7よりも良好な作用を示した。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】GnRH受容体拮抗剤として有用な化合物を提供する。

【解決手段】

発明者等は、プロパン-1,3-ジオン誘導体について更に検討した結果、2-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-イリデン)を有するプロパン-1,3-ジオンにおいて、1-ヒドロキシメチルから誘導される基で置換されたベンゼン或いはチオフェン環を有する化合物が、優れたGnRH受容体拮抗作用に加えて優れた血中移行性を有することを確認し、本発明を完成した。

本発明化合物は、強力なGnRH受容体拮抗作用に加えて優れた血中移行性を有することから生体内で優れた薬効を奏することが期待でき、性ホルモン依存性疾患、例えば、前立腺癌、乳癌、子宮内膜症や子宮筋腫などの治療に有用である。また、本発明化合物は、ヒトでの代謝安定性に優れ、薬物相互作用も少ないため、上記疾患に用いられる医薬品としてより好ましい性質を有する。

【選択図】なし

出願人履歴

0 0 0 0 0 6 6 7 7

19900810

新規登録

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

山之内製薬株式会社

0 0 0 0 0 6 6 7 7

20050401

名称変更

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

アステラス製薬株式会社